

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

*Hochrisikopatienten mit primärer
Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen	1
Abkürzungsverzeichnis	2
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	104
4.3.1.3.1.1 Veränderung des LDL-C-Wertes – RCT.....	105
4.3.1.3.1.2 Veränderung des Lp(a)-Wertes – RCT.....	122
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	129
4.3.1.3.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	148

4.3.1.3.1.5	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT	156
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	162
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für Veränderung des LDL-C	164
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)-Werts	189
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE	200
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE	223
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE	228
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	231
4.3.2	Weitere Unterlagen	240
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	240
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	240
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	240
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	241
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	241
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	243
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	244
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	244
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	244
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	246
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	246
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	246
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	246
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	247
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	247
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	247
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	250
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	258
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	259
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	259
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	259
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	259
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	259
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	261

4.7 Referenzliste.....	261
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	275
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	280
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	283
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	284
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	314
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	357

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)	73
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2).....	74
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs geschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2).....	76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2).....	77
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C-Wert zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2).....	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2).....	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Basistherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2).....	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)	82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES).....	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs geschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES).....	84
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES).....	85
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES).....	86

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES).....	87
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Basistherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES).....	88
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	89
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	90
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn \geq 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	91
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	92
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	93
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	94
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Veränderung des LDL-C-Wertes.....	105
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-31: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) und von Studienbeginn bis Woche 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	111
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und nach 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und nach 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	117
Tabelle 4-37: Operationalisierung der Veränderung des Lp(a)-Wertes.....	122

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Lp(a)-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-39: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) und von Studienbeginn bis Woche 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-40: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	126
Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	129
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	135
Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Inzidenz von diabetesbezogenen unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-46: Ergebnisse zur Inzidenz von diabetesbezogenen unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	137
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-48: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	139
Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen an der Einstichstelle über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	141
Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-52: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	143
Tabelle 4-53: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	148
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149

Tabelle 4-55: Ergebnisse zur Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	153
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	156
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-60: Ergebnisse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	160
Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. bis Woche 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	166
Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)	168
Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	170
Tabelle 4-65: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C-Wert < 70 mg/dl nach zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	176
Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES) ...	178
Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	179
Tabelle 4-69: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C-Wert < 100 mg/dl nach zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	184

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C-Wert < 100 mg/dl nach zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	191
Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	196
Tabelle 4-76: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-77: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf Wochen (Studie LAPLACE-2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	202
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	206
Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-81: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-82: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)	213
Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)	215
Tabelle 4-84: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216

Tabelle 4-85: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	218
Tabelle 4-86: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-87: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-88: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2) ..	225
Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-90: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2).....	229
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	241
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	241
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	242
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	242
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	242
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	244
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-100: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, zur Ableitung des Zusatznutzens mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	259
Tabelle 4-102: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE	276
Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	277
Tabelle 4-105: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	278

Tabelle 4-106: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	279
Tabelle 4-107: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	280
Tabelle 4-108: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ...	280
Tabelle 4-109: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	281
Tabelle 4-110: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	281
Tabelle 4-111: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	281
Tabelle 4-112: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ...	281
Tabelle 4-113: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	282
Tabelle 4-114: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	282
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RUTHERFORD-2	315
Tabelle 4-4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESCARTES	327
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAPLACE-2.....	341
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RUTHERFORD-2	358
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESCARTES	375
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAPLACE-2.....	392

Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	10
Tabelle 4-B: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem Framingham-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (RUTHERFORD-2 (20110117)).....	13
Tabelle 4-C: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für Patienten mit einem Framingham-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (DESCARTES (20110109)).....	14
Tabelle 4-D: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für Patienten mit einem Framingham-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (LAPLACE-2 (20110115))	15
Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
Tabelle 4-F: Modellhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland.....	41
Tabelle 4-G: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen.....	51
Tabelle 4-H: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen	163

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zusammenhang zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und dem altersgebundenen Auftreten von KHK bei Patienten mit nicht-familiärer und familiärer Hypercholesterinämie.....	35
Abbildung 2: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab.....	37
Abbildung 3: Übersicht zur robusten und konsistenten LDL-C-Senkung mit Evolocumab über alle betrachteten Subgruppen hinweg	39
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese.....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACIS	Arteria Carotis Interna Stenose
AESI	Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest)
AHA	American Heart Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATPIII	Adult Treatment Panel III
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CAS	Completer-Analysis-Set
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Database Searchguide)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CTR	Clinical Trials Register
CTTC	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators
CV	Cardiovascular
DESCARTES	Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLAR	German Lipoprotein Apheresis Registry
DMC	Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee)
DMP	Disease-Management-Programm
EAS	European Atherosclerosis Society

EBBINGHAUS	Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FLOREY	Effects on Lipoprotein Metabolism From PCSK9 Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Study)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GAUSS /-2 /-3	Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLAGOV	GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antiBodY as Measured by intraVascular Ultrasound
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HAUSER	Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic LDL Disorders
HbA1c	Subfraktion „c“ des Hämoglobins
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
HeFH	Heterozygot familiäre Hypercholesterinämie
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
HMGCoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	Homozygot familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

IMPROVE-IT	IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (P04103)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice / web response system
I.U.	Internationale Einheiten (engl. international units)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAPLACE-2	LDL-C Assessment w/ PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDLR	Low density lipoprotein receptor
LH	Luteinisierendes Hormon
LLT	Lipid-lowering therapy
LOCF	Last observation carried forward
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LSAS	Lipid-Stabilization-Analysis-Set
MACE	Major adverse cardiac events
MAS	Monotherapy-Analysis-Set
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MENDEL /-2	Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels
MS	Metabolisches Syndrom
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.a.	Nicht angegeben
NCEP	National Cholesterol Education Program
NEJM	New England Journal of Medicine
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute

NPC1L1	Niemann-Pick C1-like protein 1
NYHA	New York Heart Association
OLE	open-label extension
OR	Odds Ratio
OSLER /-2	Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9
po	Orale Einnahme (lat. per os)
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PROFICIO	Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations
q2w	Alle zwei Wochen
q4w	Einmal in vier Wochen
qd	Einmal täglich (lat. quaque die)
qm	Einmal monatlich
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RSA-ÄndV	Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
RUTHERFORD-2	Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2
sc	Subkutan
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNP	single nucleotide polymorphism
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virological response
TAUSSIG	Trial Assessing Long Term USE of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (Study)
TC	Gesamtcholesterin (Total Cholesterin)

T1DM	Diabetes Mellitus Typ 1
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TESLA	Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (Study)
THOMAS /-1 /-2	A Multi-center, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia (Study)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
URL	Uniform Resource Locator
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. United States of America)
VLDL	Very low density lipoprotein
VLDL-C	VLDL-Cholesterin
WHO	World Health Organization
WHODRUG	WHO Drug Dictionary Enhanced
YUKAWA /-1 /-2	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Japanese Subjects
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die zu beleuchtende Fragestellung dieses Modulteils A ist, wie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis bei erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zu bewerten ist. Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) basiert auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (engl. Randomized Controlled Trials, RCT).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation von Evolocumab umfasst erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Diät und eine maximal tolerierte Statin-Dosis nicht ausreichen, um die empfohlenen LDL-C-Zielwerte medizinischer Leitlinien zu erreichen.

Als Hochrisikopatienten gelten Patienten in der Sekundärprävention sowie Patienten in der Primärprävention, die ein globales 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von > 20 % aufweisen. Neben hohen LDL-C-Werten erhöhen weitere Faktoren wie das Vorliegen von Begleitdiagnosen, z. B. Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) oder chronische Niereninsuffizienz, zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko. Untersuchungen haben ergeben, dass bereits das Vorhandensein von zwei Begleitdiagnosen das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten in der Sekundärprävention um den Faktor 1,83 im Vergleich zu Sekundärpräventionspatienten mit nur einer Begleitdiagnose erhöht (95 %-KI [1,64; 2,05]; p-Wert < 0,0001). Bei > 4 Begleitdiagnosen ist das Risiko für ein kardiovaskuläres (Folge-) Ereignis sogar um das 3,51-fache im Vergleich zu Patienten mit einer Begleitdiagnose erhöht (95 %-KI [3,05; 4,03]; p-Wert < 0,0001). Zusätzlich zum LDL-C-Ausgangswert des Patienten sind daher Begleitdiagnosen in die Berechnung des globalen kardiovaskulären Risikos einzubeziehen (Amgen GmbH 2015a).

Intervention

Evolocumab wird entsprechend der Fachinformation in einer Dosierung von 140 mg q2w oder 420 mg qm (beide Dosen sind klinisch äquivalent) als Kombinationstherapie mit der bereits bestehenden diätetischen Therapie und einer maximal tolerierten Statin-Dosis verabreicht (Amgen Europe B.V. 2015a).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis das LDL-C-Ziel nicht erreichen, wurde als ZVT vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine maximal tolerierte medikamentöse und

diätetische Therapie zur Lipidsenkung (engl. maximal lipid-lowering therapy, max.LLT) bestimmt (G-BA 2015a). Das Erreichen der max.LLT wird über eine Therapieeskalation erzielt, z. B. über die Hinzunahme eines anderen Lipidsenkens wie Ezetimib.

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurde vom G-BA die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgesetzt (G-BA 2015a). Ein Patient gilt als therapierefraktär, wenn er nachweislich über einen Zeitraum von zwölf Monaten die LDL-C-Zielwerte unter der max.LLT nicht erreichen kann (G-BA 2013).

Datenquellen

Als Datenquellen werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde RCT als relevant angesehen.

Es konnten für Evolocumab zwei randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien an erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Diät und eine bestehende Statintherapie nicht ausreichen, um die LDL-C-Ziele zu erreichen, identifiziert werden:

- RUTHERFORD-2 (20110117)
- DESCARTES (20110109)

Des Weiteren konnte für Evolocumab auf Basis der in Tabelle 4-A dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien eine randomisierte, aktivkontrollierte Doppelblindstudie an erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Diät und eine bestehende Therapie mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis nicht ausreichen, um die empfohlenen LDL-C-Zielwerte zu erreichen, identifiziert werden:

- LAPLACE-2 (20110115)

Im Verum- sowie im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine Statin-Basistherapie mit der maximal möglichen Dosierung von 80 mg Atorvastatin (qd). Im Vergleichsarm erfolgte die zusätzliche Gabe von Ezetimib. Somit wurde den Anforderungen des G-BA an die ZVT entsprochen. Ein direkter Vergleich von Evolocumab mit der ZVT über die LAPLACE-2-Studie ist demnach möglich.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens der Behandlung mit Evolocumab sind Tabelle 4-A zu entnehmen.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium		Details
E1	Population	Erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten ¹ mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Diät und eine bestehende Therapie mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis nicht ausreicht, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen.
E2	Intervention	Kombinationstherapie mit Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm), sc verabreicht
E3	Komparator	Erweiterung der bestehenden Therapie (z. B. mit Ezetimib) ^a bzw. LDL-Apherese ^b
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 definiert, wird berichtet
E5	Studientyp	Abgeschlossene RCT
E6	Studiendauer	≥ 12 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterium		Details
A1	Population	Patienten, die nicht die maximal tolerierte Statin-Dosis erhalten
A2	Intervention	Evolocumab in einer nicht zugelassenen Dosierung
A3	Patientenrelevante Endpunkte	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
A4	Studien- und Publikationstyp	Genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nichtrandomisierte Studien, Dosisfindungsstudien, Fallberichte, Meta-Analyse / Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
<p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; C: Cholesterin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; LDL: Low density lipoprotein; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial); sc: subkutan</p> <p>a: Als Therapieeskalation bei Patienten, bei denen eine Intensivierung der bestehenden lipidsenkenden Therapie (Kombinationstherapie mit der maximal tolerierten Statin-Dosis) möglich ist.</p> <p>b: Bei Patienten, die austerapiert sind, d. h. eine max.LLT erhalten. Als maximal ausgeschöpfte medikamentöse und diätetische Therapie wird eine Statin-Dosis ≥ Simvastatin 40 mg qd oder andere Statine in äquivalenter Dosierung in Kombination mit Ezetimib definiert.</p> <p>1: Entsprechend der AkdÄ-Empfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (> 20 % innerhalb der nächsten zehn Jahre) in der Primärprävention bzw. Patienten in der Sekundärprävention (AkdÄ 2012).</p>		

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und des Zusatznutzens von Evolocumab erfolgt auf Basis der Informationen aus den Studienberichten der relevanten RCT, RUTHERFORD-2 (Nutzendarstellung), DESCARTES (Nutzendarstellung) und LAPLACE-2 (Zusatznutzendarstellung). Die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte werden untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung der Patienten und behandelnden Personen / Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des ITT-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Zur Darstellung von Design und Methodik der relevanten RCT dient das CONSORT-Statement (Items 2b bis 14 und Flussdiagramm). Der Beschreibung der Studienpopulation werden demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zugrunde gelegt.

Folgende Endpunktkategorien werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte unter Einbeziehung von Angaben zur Operationalisierung und Validität herangezogen:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes / Responder-Analysen (LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl)
- prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes

Verlängerung des Überlebens

- unter SUE subsumierte tödliche Ereignisse

Verringerung der Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE / SUE
- Anteil unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) (diabetesbezogene UE, Hepatitis C bezogene Ereignisse, Hypersensitivitäts-Ereignisse, UE an der Einstichstelle, muskelbezogene UE, Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen)

- Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis steht die direkt vergleichende Studie LAPLACE-2 zur Verfügung. Ein indirekter Vergleich oder eine Meta-Analyse sind dementsprechend nicht notwendig. Für den Nachweis des Nutzens von Evolocumab in Kombination mit Statinen stehen die Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES zur Verfügung.

Subgruppenanalysen waren a priori ausschließlich für den primären Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2 und LAPLACE-2) und von Studienbeginn bis Woche 52 (DESCARTES) geplant. Sie wurden post hoc um alle im Dossier dargestellten Endpunkte erweitert. Mögliche Modifikatoren der Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden anhand von Interaktionstests bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei den RCT RUTHERFORD-2 und DESCARTES handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studien. Bei LAPLACE-2, welche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wird, handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Phase III Studie. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen die Studien der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial ist für alle drei Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene insgesamt als niedrig einzustufen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES zur Darstellung des medizinischen Nutzens und die Ergebnisse der Studie LAPLACE-2 zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für jeden im Dossier betrachteten Endpunkt dargestellt. Das Ausmaß des Nutzens / Zusatznutzens wird für die Evolocumab-Dosierungen 140 mg q2w und 420 mg qm zusammengefasst dargestellt, da diese klinisch äquivalent sind.

Tabelle 4-B: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem Framingham-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (RUTHERFORD-2 (20110117))

Studie RUTHERFORD-2		
Endpunkte	Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Basistherapie	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -60,00 % [-67,82 %; -52,17 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	ARR: 58,9 % [49,1 %; 68,8 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	ARR: 74,1 % [62,8 %; 85,4 %]	< 0,001
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -33,08 % [-43,13 %; -23,03 %]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,12 [0,80; 1,59]	0,548
Anteil der Patienten mit AESI		
Diabetesbezogene UE	RR: 0,37 [0,02; 5,73]	0,468
Hepatitis C bezogene Ereignisse	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Hypersensitivitäts-Ereignisse	ARR: 4,2 % [0,2 %; 8,2 %]	0,574
UE an der Einstichstelle	ARR: 3,2 % [-0,4 %; 6,7 %]	0,563
Muskelbezogene UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen	ARR: 2,1 % [-0,8 %; 5,0 %]	1,000
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,46 [0,13;1,62]	0,250
Anteil der Patienten mit tödlichen Ereignissen	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.s.: (Statistisch) nicht signifikant; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p> <p>*: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR</p>		

Tabelle 4-C: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für Patienten mit einem Framingham-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (DESCARTES (20110109))

<i>Studie DESCARTES</i>		
Endpunkte	Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Basistherapie	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -54,84 % [-64,39 %; -45,30 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	RR: 16,48 [4,21; 64,42]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	RR: 2,78 [1,35; 5,72]	0,002
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -20,60 % [-28,51 %; -12,69 %]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,06 [0,83; 1,36]	0,718
Anteil der Patienten mit AESI		
Diabetesbezogene UE	ARR: 2,7 % [-0,3 %; 5,6 %]	0,554
Hepatitis C bezogene Ereignisse	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Hypersensitivitäts-Ereignisse	RR: 0,29 [0,05; 1,68]	0,163
UE an der Einstichstelle	ARR: 4,4 % [0,6 %; 8,2 %]	0,324
Muskelbezogene UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen	ARR: 0,9 % [-0,8 %; 2,6 %]	1,000
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,61 [0,20; 1,82]	0,514
Anteil der Patienten mit tödlichen Ereignissen	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.s.: (statistisch) Nicht signifikant; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p> <p>*: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR.</p>		

Tabelle 4-D: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für Patienten mit einem Framingham-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (LAPLACE-2 (20110115))

<i>Studie LAPLACE-2</i>		
Endpunkte	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -42,23 % [-56,08 %; -28,38 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	RR: 1,54 [1,09; 2,19]	0,003
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	RR: 1,66 [0,96; 2,87]	0,016
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -38,84 % [-49,98 %; -27,70 %]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,78 [0,44; 1,38]	0,500
Anteil der Patienten mit AESI		
Diabetesbezogene UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Hepatitis C bezogene Ereignisse	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Hypersensitivitäts-Ereignisse	ARR: 1,3 % [-1,2 %; 3,8 %]	1,000
UE an der Einstichstelle	ARR: 2,6 % [-0,9 %; 6,1 %]	1,000
Muskelbezogene UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,85 [0,08; 9,01]	1,000
Anteil der Patienten mit tödlichen Ereignissen	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	ARR: 3,8 % [-0,4 %; 8,1 %]	0,553
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.s.: (statistisch) Nicht signifikant; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p> <p>*: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR.</p>		

In der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer“ zeigte sich unter Evolocumab als Ergänzungstherapie im Vergleich zu Placebo nach zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und nach 52 Wochen (DESCARTES) eine

statistisch signifikante, stärkere Wirksamkeit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „Veränderung des LDL-C-Wertes“ und „Veränderung des Lp(a)-Wertes“.

Auch im direkten Vergleich mit der ZVT Ezetimib zeigte sich unter Evolocumab als Ergänzungstherapie zur maximal möglichen Statin-Dosis nach zwölf Wochen (LAPLACE-2) eine statistisch signifikante, stärkere Wirkung hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „Veränderung des LDL-C-Wertes“ sowie „Veränderung des Lp(a)-Wertes“.

In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ wurde bei keinem der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit - „Gesamtrate UE / SUE“, „Anteil AESI“ oder „Therapieabbruch aufgrund von UE“ - ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo (RUTHERFORD-2, DESCARTES) oder Evolocumab und Ezetimib (LAPLACE-2) beobachtet. Dies gilt ebenfalls für die Endpunktkategorie „Verlängerung des Überlebens“ mit dem unter „SUE“ subsumierten Endpunkt „tödliche Ereignisse“. In keiner der Behandlungsgruppen traten Todesfälle auf. Aus den sicherheitsrelevanten Ergebnissen lässt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Hinweis auf einen größeren Schaden für Evolocumab ableiten. Evolocumab konnte ein Sicherheits-/ Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau nachweisen.

Die Interaktionstests für Subgruppeneffekte ergeben für keinen der Endpunkte statistisch signifikante Effektmodifikatoren. Insgesamt traten Hinweise oder Belege auf Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung seltener als erwartet auf und sind vermutlich entweder zufallsbedingt oder auf einen quantitativen Zusammenhang zurückzuführen. Diese Beobachtungen stimmen mit der proklamierten konsistenten und starken LDL-C-Senkung durch Evolocumab, unabhängig von der betrachteten Patientenpopulation, überein. Insbesondere das Hervorheben bestimmter Patientenpopulationen mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko, Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (z. B. Begleitdiagnosen) oder LDL-C-Werten > 160 mg/dl, zeigte, dass Evolocumab unabhängig von der Schwere der Erkrankung des Patienten zu einem verlässlichen Therapieerfolg führt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab wird die Studie LAPLACE-2 herangezogen. Die Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES stützen die getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen durch ihre konsistenten Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse, werden aber aufgrund des Placebovergleichs nur zur Darstellung des Nutzens präsentiert.

Auf Basis der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ ergibt sich für Evolocumab ein Hinweis auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Ezetimib. Aufgrund der ausreichenden Größe und der methodischen Güte der LAPLACE-2-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Hinweis** einzustufen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV (BMG 2014) als **gering** einzustufen, da eine im Verhältnis zur ZVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird. Es ist hierbei zu betonen, dass Evolocumab dem hier betrachteten Hochrisikopatientenkollektiv mit hoher medizinischer Notwendigkeit eine intensive und effektive lipidsenkende Therapie und damit die Zielwerterreichung < 70 mg/dl ermöglicht. Die fehlende LDL-C-Zielwerterreichung ist für Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie eine wesentliche und in letzter Instanz lebensbedrohliche Limitation, da sie zu schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) führen kann. Es ist zu erwarten, dass die nachgewiesene konsistente und intensive LDL-C-Senkung mit Evolocumab in einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos und damit einhergehend in einer reduzierten Rate kardiovaskulärer Ereignisse resultieren wird (Amgen Inc 2013). Der nach den Kriterien der AM-NutzenV ermittelte **geringe** Zusatznutzen leitet sich für diese Hochrisikopatienten aus der klinisch relevanten Senkung des LDL-C als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) im kardiovaskulären Bereich ab. Erste Auswertungen bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zeigen einen klaren Trend zugunsten von Evolocumab (Sabatine et al. 2015). Hier konnte in einer exploratorischen Analyse gezeigt werden, dass es mit Hilfe von Evolocumab als Ergänzung der Standardtherapie (engl. Standard of Care, SoC) im Vergleich zur SoC zu einer 53 %-igen Risikoreduktion (HR 0,47, 95 %-KI [0,28; 0,78], $p = 0,03$) bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse kommt. Die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Outcome-Studie FOURIER (20110118) werden für Mitte 2017 erwartet. Die FOURIER-Studie soll bewerten, ob die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo (beide Arme in Kombination mit einer lipidsenkenden SoC) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Da der endgültige Beweis für die explizite Korrelation der LDL-C-Senkung mit der Reduktion des kardiovaskulären Risikos für den PCSK9-Inhibitor Evolocumab 2017 erwartet wird, wird an dieser Stelle ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib in der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ gefordert.

Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ veranschaulichen, dass Evolocumab der ZVT Ezetimib nicht unterlegen ist und keine Aggravation Statin-assoziiertter Nebenwirkungen auftritt. Es gibt keinen Hinweis auf einen größeren Schaden. Die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES stützen das Argument der Sicherheit. Zudem liefern die Ergebnisse der Studie DESCARTES weitere Daten im Hinblick auf langfristige Sicherheit, da über 52 Wochen ein größerer Schaden von Evolocumab im Vergleich zu Placebo ausgeschlossen werden kann.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich aus dem Effekt beim primären Wirksamkeitsendpunkt, der die Kriterien der „Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)“ erfüllt. Die Ergebnissicherheit resultiert aus der Größe und methodischen Güte der relevanten RCT, LAPLACE-2, und aus dem signifikanten und konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs. Endpunktspezifische

Aspekte, die eine Abschwächung der Aussagekraft der relevanten RCT begründen könnten, liegen nicht vor.

Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg besteht der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für alle kardiovaskulären Hochrisikopatienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie bedürfen und unter maximal tolerierter Statintherapie nicht zufriedenstellend therapiert werden können.

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.

Wissenschaftliche Fragestellung

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für Evolocumab 140 mg q2w oder 420 mg qm in Kombination mit einer diätetischen Therapie und einer maximal möglichen Statin-Dosis (*Intervention*) bei erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus RCT (*Studientypen*) im Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung oder der nicht-medikamentösen LDL-Apherese (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Patientenpopulation

Für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab werden erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie betrachtet, bei denen eine Diät und eine maximal tolerierte Statin-Dosis nicht ausreichen, um die empfohlenen LDL-C-Zielwerte medizinischer Leitlinien zu erreichen. Als kardiovaskuläre

Hochrisikopatienten werden entsprechend der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (> 20 % innerhalb der nächsten zehn Jahre) in der Primärprävention bzw. Patienten in der Sekundärprävention definiert (AkdÄ 2012). Neben hohen LDL-C-Werten ist ein weiterer Faktor, der das kardiovaskuläre Risiko von Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie drastisch erhöht, das Vorliegen von Begleitdiagnosen, z. B. T2DM oder chronische Niereninsuffizienz. Untersuchungen haben ergeben, dass bereits das Vorhandensein von zwei Begleitdiagnosen das kardiovaskuläre Risiko bei Sekundärpräventionspatienten um den Faktor 1,83 im Vergleich zu Patienten mit nur einer Begleitdiagnose erhöht (95 %-KI [1,64; 2,05]; p-Wert < 0,0001). Bei > 4 Begleitdiagnosen ist das Risiko für ein kardiovaskuläres (Folge-) Ereignis sogar um das 3,51-fache im Vergleich zu Patienten in der Sekundärprävention mit einer Begleitdiagnose erhöht (95 %-KI [3,05; 4,03]; p-Wert < 0,0001). Zusätzlich zum LDL-C-Ausgangswert des Patienten sind daher Begleitdiagnosen in die Berechnung des globalen kardiovaskulären Risikos einzubeziehen (Amgen GmbH 2015a).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens ist die medikamentöse Therapie mit Evolocumab 140 mg q2w oder 420 mg qm sc in Kombination mit der bereits bestehenden diätetischen und medikamentösen Therapie (Statine in maximal tolerierter Dosis) entsprechend der Zulassung (Amgen Europe B.V. 2015a).

Vergleichstherapie

Für die Nutzendarstellung wird Evolocumab 140 mg q2w oder 420 mg qm anhand eines Vergleichs von Evolocumab gegenüber Placebo in Kombination mit einer lipidsenkenden Basistherapie dargestellt (RUTHERFORD-2, DESCARTES).

Der Nachweis des Zusatznutzens bei erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine maximal tolerierte Statin-Dosis nicht ausreicht, um die empfohlenen LDL-C-Zielwerte zu erreichen, basiert auf einem Vergleich von Evolocumab und der vom G-BA festgelegten ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (max.LLT) (G-BA 2015a). Das Erreichen der max.LLT wird über eine Therapieeskalation der maximal tolerierten Statin-Dosis erzielt, z. B. über die Hinzunahme eines anderen Lipidsenkens wie Ezetimib.

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurde vom G-BA die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgesetzt (G-BA 2015a). Ein Patient gilt als therapierefraktär, wenn er nachweislich über einen Zeitraum von zwölf Monaten die LDL-C-Zielwerte unter der max.LLT nicht erreichen kann (G-BA 2013).

Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien „Verbesserung des krankheitsbedingten Gesundheitszustands“, „Verkürzung der Krankheitsdauer“, „Verbesserung der Lebensqualität“, „Verlängerung des Überlebens“ oder „Verringerung von Nebenwirkungen“ anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt.

Studientypen

Sowohl der Nutzen als auch der Zusatznutzen von Evolocumab werden anhand der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus RCT dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT liefern für die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (IQWiG 2015).

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.

In die Zusatznutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die in Tabelle 4-E dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium		Details
E1	Population	Erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten ¹ mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Diät und eine bestehende Therapie mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis nicht ausreicht, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen.
E2	Intervention	Kombinationstherapie mit Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm), sc verabreicht
E3	Komparator	Erweiterung der bestehenden Therapie (z.B. mit Ezetimib) ^a bzw. LDL-Apherese ^b
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 definiert, wird berichtet
E5	Studientyp	Abgeschlossene RCT
E6	Studiendauer	≥ 12 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterium		Details
A1	Population	Patienten, die nicht die maximal tolerierte Statin-Dosis erhalten
A2	Intervention	Evolocumab in einer nicht zugelassenen Dosierung
A3	Patientenrelevante Endpunkte	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
A4	Studien- und Publikationstyp	Genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nichtrandomisierte Studien, Dosisfindungsstudien, Fallberichte, Meta-Analyse / Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
<p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; C: Cholesterin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; LDL: Low density lipoprotein; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial); sc: subkutan</p> <p>a: Als Therapieeskalation bei Patienten, bei denen eine Intensivierung der bestehenden lipidsenkenden Therapie (Kombinationstherapie mit der maximal tolerierten Statin-Dosis) möglich ist.</p> <p>b: Bei Patienten, die austherapiert sind, d. h. eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten. Als maximal ausgeschöpfte medikamentöse und diätetische Therapie wird eine Statin-Dosis ≥ Simvastatin 40 mg qd oder andere Statine in äquivalenter Dosierung in Kombination mit Ezetimib definiert.</p> <p>1: Entsprechend der AkdÄ-Empfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (> 20 % innerhalb der nächsten zehn Jahre) in der Primärprävention bzw. Patienten in der Sekundärprävention (AkdÄ 2012).</p>		

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet mit einem Fokus auf kardiovaskuläre Hochrisikopatienten gemäß der aktuellen AkdÄ-Leitlinie (AkdÄ 2012; Amgen Europe B.V. 2015b). Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung als Einschlusskriterium gewählt (Amgen Europe B.V. 2015b). Die Wahl des Komparators wurde dem G-BA-Beratungsgespräch zur ZVT entnommen (G-BA 2015a).

In den Studien müssen gemäß § 35a des Sozialgesetzbuchs (SGB) V patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (G-BA 2014). Die eingeschlossenen Studien sollten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 definiert, betrachten.

Gemäß den Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bezüglich des Evidenzgrades der eingeschlossenen Studien werden nur placebo- oder aktivkontrollierte RCT betrachtet (IQWiG 2015). Die Dauer der Studien für lipidsenkende Therapien muss mindestens zwölf Wochen betragen, da dies als Mindestzeitraum erachtet wird, um patientenrelevante Veränderungen zu beobachten (EMA 2010). Die Beschränkung der Sprache auf Deutsch und Englisch ergibt sich aus den allgemeinen Anforderungen des G-BA an Nutzendossiers.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nur Studien zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, auf die alle Einschlusskriterien zutreffen. Die Studienberichte zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in vollständiger Form in Modul 5.

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 systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte am 22. bzw. 24.06.2015 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in den Cochrane-Datenbanken Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp „Randomisierte, kontrollierte klinische Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE ein Filter modifiziert nach Wong (Wong et al. 2006) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp (MEDLINE und EMBASE) zusammen und wurde an die

jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Ergebnisse zu der Suche finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

- U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov
URL: <http://www.ClinicalTrials.gov/> (letzte Suche am 25.06.2015 (Anhang 4-B1))
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzte Suche am 25.06.2015 (Anhang 4-B1))
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
(letzte Suche am 25.06.2015 (Anhang 4-B1))
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
URL: <http://apps.who.int/trialsearch> (letzte Suche am 25.06.2015 (Anhang 4-B1))

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt. Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3.

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 Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-E). Die in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Basis der Methodik der Dossievorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des intention to treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird anhand der Randomisierung der Studienteilnehmer und damit auf Basis der selektierten Studienpopulation vorgenommen. Dabei müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sowie den Untersuchern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die unter „A“ angeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u. a. dann

als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (z. B. von Protokollverletzern und lost-to-follow-up-Patienten) in der Auswertung < 20 % betrug (IQWiG 2010b). Im Fall der Anwendung des Repeated measures linear effects-Modells zur statistischen Auswertung kann die Umsetzung des ITT-Prinzips als adäquat eingestuft werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter „A“ aufgeführten Aspekte in niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung mit niedrig erfolgte und die unter „B“ genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit niedrig ergaben, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit niedrig bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als hoch erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als hoch bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm; Anhang 4-E). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz et al. 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2010). Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen chronologischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

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.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens wurden demografische und krankheitsspezifische Daten herangezogen. Außerdem wurden die Merkmale betrachtet, die zur Bildung der a priori und post hoc definierten Subgruppenanalysen verwendet wurden. Zu Studienbeginn erfasste Patientencharakteristika sind:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- geografische Region
- ethnische Herkunft
- Body Mass Index (BMI) in kg/m²

Krankheitsspezifische Charakteristika

- LDL-C-Wert im nüchternen Zustand
- Lp(a)-Wert zu Studienbeginn
- PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn
- Glukose-Intoleranz-Status
- Raucherstatus
- Arterielle Hypertonie
- frühzeitige koronare Herzkrankheit in der familiären Erkrankungsgeschichte
- Anzahl an Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit zu Studienbeginn ≥ 2
- kardiovaskuläres NCEP*-Hochrisiko
- lipidsenkende Basistherapie

*National Cholesterol Education Program

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (engl. standard deviation, SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und ihrer Anteile.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen (G-BA 2014). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in § 3 Abs. 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verbesserung der Lebensqualität oder
- Verringerung von Nebenwirkungen bedeutet.

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (IQWiG 2015). Sowohl das IQWiG als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 Verfo) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2014; IQWiG 2015).

Nachfolgend werden die in diesem Modul dargestellten Endpunkte entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den oben genannten Kategorien aufgelistet. Unter der „Verbesserung des Gesundheitszustands“ wird primär auf die Senkung des LDL-C-Wertes, danach auf die Senkung des Lp(a)-Wertes eingegangen.

Verbesserung des Gesundheitszustands

Veränderung des LDL-C-Wertes

- prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn
- Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl nach zwölf bzw. 52 Wochen
- Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf bzw. 52 Wochen

a. Patientenrelevanz:

Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland

Laut dem Statistischen Bundesamt waren Herz-Kreislaufkrankungen mit 39,7 % im Jahr 2013 die häufigste Todesursache in Deutschland. Die höchsten Mortalitätsraten innerhalb dieser Gruppe entfielen dabei auf die chronisch-ischämische Herzkrankheit (20,6 %), den

akuten Myokardinfarkt (14,7 %) sowie die Herzinsuffizienz (12,9 %) (Statistisches Bundesamt 2014). Wie bereits in den vergangenen zehn Jahren ist auch in Zukunft, u. a. aufgrund des demografischen Wandels, mit einem Anstieg des Durchschnittsalters der deutschen Bevölkerung und damit mit einer stetigen Zunahme der Prävalenz von Herz-Kreislaufkrankungen zu rechnen (BMBF 2015; GBE 2015).

Neben anderen Ursachen wie der zunehmenden Zahl an Patienten mit Übergewicht, T2DM und metabolischem Syndrom (MS) könnte ein Grund hierfür auch die steigende Lebenserwartung und die damit einhergehende längere Exposition zu erhöhten Cholesterinspiegeln sein. Lang anhaltende hohe LDL-C-Plasmakonzentrationen führen zu atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen und folglich zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos (Boekholdt et al. 2014; Hyttinen et al. 2011).

LDL-C-Plasmakonzentrationen korrelieren eng mit dem globalen kardiovaskulären Risiko

Erhöhtes LDL-C-Plasmacholesterin spielt eine kausale, molekulare und zelluläre Rolle bei der Entstehung von atherosklerotischen Plaques (Schaefer et al. 2007).

Die Atherosklerose ist als Hauptursache für die Steigerung des kardiovaskulären Risikos beim Menschen bekannt (Akram et al. 2010; Anderson et al. 1987) und damit z. B. für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit (KHK) oder der chronischen Herzinsuffizienz, aber auch für das Auftreten von Herzinfarkten und ischämischen Schlaganfällen verantwortlich.

Große epidemiologische Studien stellten bereits einen direkten Zusammenhang zwischen den LDL-C-Plasmawerten und der Rate an neuen KHK-Fällen (Assmann et al. 1997; Sharrett et al. 2001; Stamler et al. 2000; The Emerging Risk Factors Collaboration et al. 2009; Wilson et al. 1998) sowie koronaren Ereignissen fest (Anderson et al. 1987; Neaton et al. 1992; Sharrett et al. 2001).

Daten aus einer prospektiven, deutschen Herz-Beobachtungsstudie in Münster (PROCAM) haben gezeigt, dass erhöhte LDL-C-Level bei Männern (N = 4.849) zu den wichtigsten beeinflussbaren Faktoren für schwere koronare Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt und Herztod, gehören (Assmann et al. 1997).

Genetische Mutationen, die mit einer starken Erhöhung des LDL-C-Plasmaspiegels assoziiert sind, führen zu einem bis zu 20-fach erhöhten Lebenszeitrisiko für eine vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankung (Goldberg et al. 2011; Hopkins 2010). Eine lebenslange Exposition gegenüber sehr hohen LDL-C-Werten bedingt in diesem Zusammenhang vorzeitige Myokardinfarkte und Todesfälle (Hopkins et al. 2011).

Die Kausalität konnte auch in einer Vielzahl genetischer Studien belegt werden. Anhand einer Mendelschen Randomisierungsstudie konnte ein weit verbreiteter Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) im LDL-Rezeptor (LDL-R) identifiziert werden, der zu reduzierten LDL-C-Spiegeln führt (um 7,3 mg/dl (0,19 mmol/l)). In sechs Fall-Kontroll-Studien mit über 15.000 homozygoten Allelträgern wurde ein um 23 %

signifikant niedrigeres Risiko für KHK nachgewiesen ($p < 0,001$) (Linsel-Nitschke et al. 2008). Dieser Zusammenhang wird durch eine Studie zu natürlich auftretenden Mutationen des NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like protein 1)-Proteins gestützt, die mit einem signifikant reduzierten LDL-C-Spiegel einhergehen und dabei mit einem um 53 % reduziertem Risiko für KHK verknüpft sind (The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators et al. 2014). NPC1L1 wird pharmakologisch durch Ezetimib gehemmt.

Mendelsche Randomisierungsstudien sind in besonderer Weise dazu geeignet, kausale Zusammenhänge zwischen Biomarkern und daraus resultierenden Erkrankungen valide zu identifizieren (Ebrahim und Smith 2008). Durch die eindeutige Zuordnung genetischer Merkmale zu spezifischen Parametern können Confounder und dadurch systematische Verzerrungen ausgeschlossen werden, wodurch sichergestellt wird, dass die Biomarker die Erkrankungen tatsächlich bedingen (Ebrahim und Smith 2008; Lawlor et al. 2008). Mittels dieser Methode konnte für LDL-C die kausale Verknüpfung mit Atherosklerose und KHK belegt und auch für Lp(a) eine Verknüpfung mit KHK gezeigt werden, die auf einen kausalen Zusammenhang hinweist (Keenan und Rader 2013; Strong und Rader 2010).

Genetisch determinierte LDL-C-Serumkonzentrationen korrelieren somit eng mit dem kardiovaskulären Risiko (FERENCE et al. 2012; FERENCE et al. 2015). Diese Beziehung ist linear. Dabei wird eine Addition der Effekte der Polymorphismen von HMG-CoA (Angriffspunkt der Statine) und NPC1L1 (Zielstruktur von Ezetimib) beobachtet. Diese Befunde und der Beleg der Mendelschen Randomisierung beweisen die Kausalität von LDL-C für kardiovaskuläre Ereignisse.

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist in der Gruppe der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) um den Faktor sechs höher als das Risiko einer Gruppe mit der nicht-familiären Form (Benn et al. 2012). Bedingt ist dies durch das vorzeitige Erreichen des Grenzwertes für die kumulative LDL-C-Menge, ab der man von der Entstehung einer KHK ausgeht. Dieser wird aufgrund der von Geburt an erhöhten LDL-C-Konzentrationen bei heterozygoten (He) und homozygoten (Ho) FH-Patienten bereits in jungen Jahren erreicht und führt damit zu einer frühzeitigen KHK (siehe Abbildung 1 (Horton et al. 2009)).

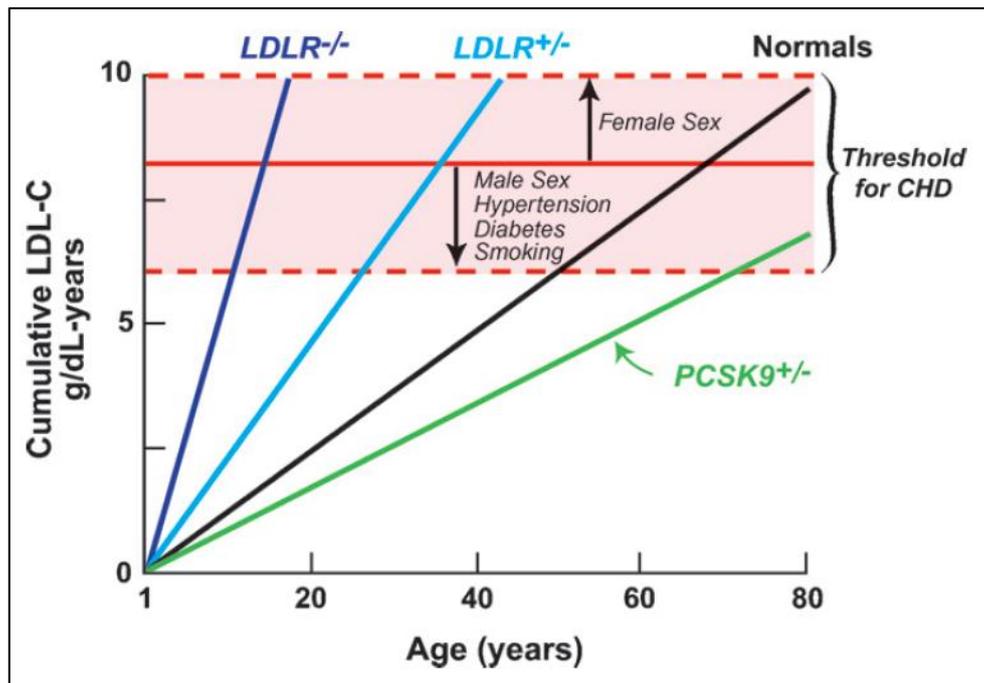


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und dem altersgebundenen Auftreten von KHK bei Patienten mit nicht-familiärer und familiärer Hypercholesterinämie

Quelle: (Horton et al. 2009)

Ein weiterer sehr eindrucksvoller und indikativer Zusammenhang zwischen LDL-C-Werten und dem kardiovaskulären Risiko zeigt sich auch bei Individuen, die eine genetische Variante des PCSK9-Proteins tragen. Das PCSK9-Protein reguliert die Menge der LDL-R an der Oberfläche von Hepatozyten und spielt damit eine wichtige Rolle bei der LDL-C-Aufnahme (für detailliertere Informationen siehe Modul 2).

- Loss of function-Mutationen des PCSK9-Gens sind daher mit sehr niedrigen LDL-C-Konzentrationen und darüber hinaus mit einem signifikant niedrigeren Risiko für KHK assoziiert (Cohen et al. 2006; Guella et al. 2010; Horton et al. 2009; Saavedra et al. 2014).
- Gain of function-Mutationen hingegen zeigen, dass die Patienten einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind (Abifadel et al. 2003).

Senkung der LDL-C-Plasmaspiegel führt zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos

Zahlreiche prospektive, randomisierte Endpunktstudien mit Statinen zeigten den positiven Zusammenhang zwischen der LDL-C-Reduktion und der Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen (Heart Protection Study Collaborative Group et al. 2002; Pedersen et al. 2004; The LIPID Study Group et al. 2002).

Auch Meta-Analysen dieser Statin-Studien verdeutlichten die Konsistenz der Ergebnisse und die lineare Korrelation zwischen der LDL-C-Senkung und der zu beobachtenden Rate an kardiovaskulären Ereignissen (CTTC 2012). Mit jedem mmol/l LDL-C-Senkung durch Statine sinkt das jährliche kardiovaskuläre Risiko um 20 % bis 25 % (CTTC 2005, 2010; LaRosa et al. 2005; Perk et al. 2012).

Abhängig von der betrachteten Intensität der lipidsenkenden Therapie führte eine stärkere Senkung des Plasma-LDL-C zu einer ausgeprägteren Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Dies konnte für Statine bereits in fünf großen Outcome-Studien (hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Statin) gezeigt werden (Bowman et al. 2007; Cannon et al. 2004; Lemos et al. 2004; Pedersen et al. 2005; Shepherd et al. 2008). Boekholdt et al. konnten außerdem zeigen, dass der klinische Nutzen niedrigerer LDL-C-Spiegel eindeutig ist: Patienten, die einen LDL-C-Wert < 50 mg/dl erreichen, sind im Vergleich zu Patienten mit Werten zwischen 75 und 100 mg/dl einem signifikant geringeren Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt (Boekholdt et al. 2014).

Die Ergebnisse der IMPROVE-IT Studie zeigen, dass die Gabe einer Kombinationstherapie aus Ezetimib plus Statin zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung und damit einhergehend zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Durch IMPROVE-IT konnte die Hypothese „the lower the better“ – unabhängig vom Wirkmechanismus der LDL-C-Senkung – bestätigt werden, da der lineare Zusammenhang zwischen einer intensiveren LDL-C-Senkung und der relativen kardiovaskulären Risikoreduktion auch bei verhältnismäßig niedrigen LDL-C-Ausgangswerten nachgewiesen wurde (Jacob und Winkler 2015). Dabei wurde in beiden Studienarmen im Verlauf der Studie ein mittlerer LDL-C-Wert unterhalb des aktuell geltenden Zielwertes von Hochrisikopatienten erreicht (<70 mg/dl) (Cannon et al. 2015).

Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion, unabhängig von der zugrundeliegenden Methode

In einer Meta-Analyse aus 58 Studien (mit insgesamt 148.321 Patienten) zu Lipidsenkern mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Fibrate, Niacin, Statine, Diät etc.) wurde gezeigt, dass eine um 1 mmol/l erzielte LDL-C-Senkung KHK-Ereignisse um bis zu 36 % reduzieren kann (Law et al. 2003). In einer weiteren Meta-Analyse wurden die LDL-C-Senkungseffekte und die Reduktion der KHK-Mortalität von statinbasierten und nicht-statinbasierten Studien als vergleichbar eingestuft (Gould et al. 1998). Diese Schlussfolgerung wurde durch die Ergebnisse einer Folgeanalyse bestätigt, in der ein deutlicher Zusammenhang zwischen der LDL-C-Senkung und der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen unabhängig vom Wirkmechanismus bzw. der Reduktionsmethode gezeigt werden konnte (Robinson et al. 2005).

In der kürzlich im New England Journal of Medicine (NEJM) erschienenen Veröffentlichung zur IMPROVE-IT-Studie wurde dargestellt, dass eine LDL-C-Reduktion über einen Statin-unabhängigen Wirkmechanismus mit einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate einhergeht (Cannon et al. 2015). Die beobachtete Reduktion des

kardiovaskulären Risikos liegt genau auf der LDL-C-Korrelationsgeraden der Statinstudien und bestätigt somit die lineare Beziehung, sogar bei sehr niedrigen LDL-C-Ausgangswerten (ca. 93,8 mg/dl) und bei nur moderater zusätzlicher LDL-C-Senkung von ca. 24 %.

Diese gesamte dargestellte Datenlage spricht konsistent dafür, dass die LDL-C-Senkung unabhängig von der Senkungsmethode und den LDL-C-Ausgangswerten eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bedingt. Pleiotrope Effekte, die derzeit noch inkonkudent in Tier- und in-vitro-Studien untersucht werden, spielen somit nur eine untergeordnete Rolle und ihre klinische Relevanz ist nach wie vor unklar.

Evidenzlage zu PCSK9-Inhibitoren und zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen

In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse der Studiendaten zu bisher verfügbaren PCSK9-Inhibitoren konnten erste Hinweise auf positive Effekte dieser Substanzklasse in Bezug auf die Vermeidung von Myokardinfarkten gezeigt werden (Navarese et al. 2015).

In den Auswertungen der Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) von Langzeitstudien zu PCSK9-Antikörpern wurde bereits nach kurzer Beobachtungsdauer (48 bis 78 Wochen) und mit noch relativ kleinen Ereigniszahlen ein konsistenter, klarer und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich MACE für diese Substanzklasse dokumentiert (Abbildung 2) (Sabatine et al. 2015).

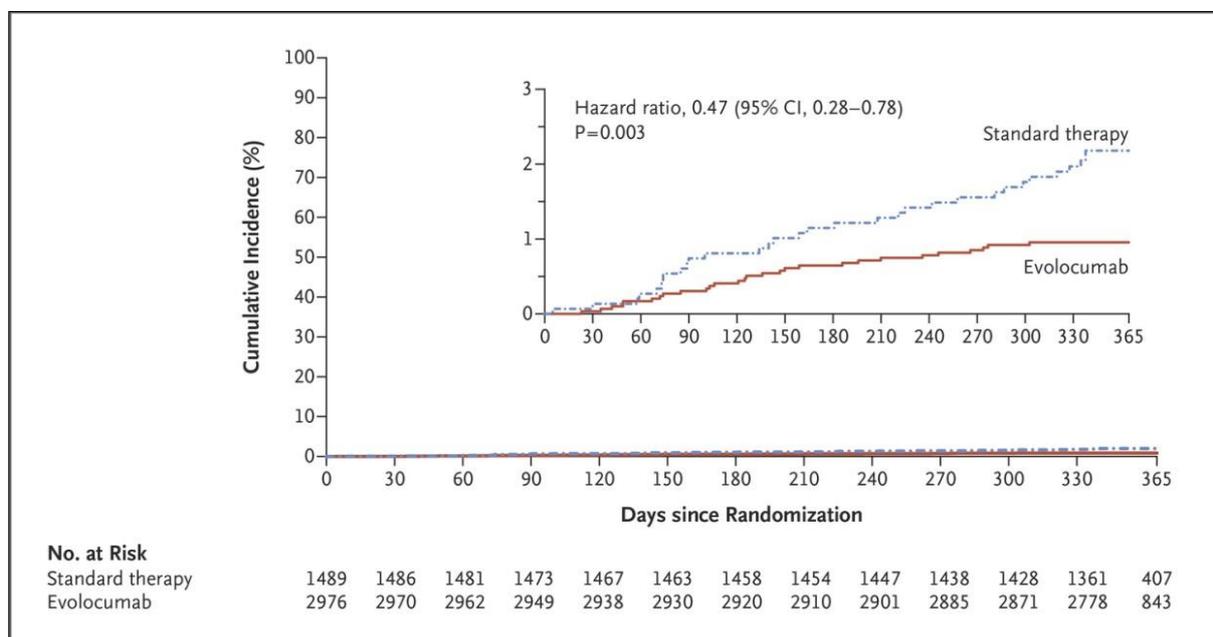


Abbildung 2: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab

Quelle: (Sabatine et al. 2015); *: kardiovaskuläre Ereignisse waren: Myokardinfarkt, plötzlicher kardiovaskulärer Tod, Tod durch Herzinfarkt, Tod durch kardiovaskulären Eingriff, Tod durch Hämorrhagie und andere kardiovaskuläre Todesursachen.

Mehrere große Endpunktstudien zu PCSK9-Inhibitoren werden in den nächsten Jahren die erwartete Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen belegen. Die Amgen-Studie FOURIER untersucht das Potential von Evolocumab LDL-C zu senken und damit das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten unter SoC plus Evolocumab im Vergleich zur SoC zu reduzieren. Für diese mit insgesamt 27.564 Patienten größte Outcome-Studie mit PCSK9-Inhibitoren ist die Rekrutierung bereits abgeschlossen. In Kürze werden zusätzliche Daten zur patientenrelevanten Evidenz erwartet (Clinicaltrials.gov 2013a).

Das LDL-C ist der am besten untersuchte, validierte und weltweit akzeptierte Parameter

Die seit Jahrzehnten generierte Studienevidenz sowie Publikationen liefern eine überzeugende Datenlage zum kausalen Zusammenhang von LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen und haben zur weltweiten Akzeptanz dieses Parameters bei medizinischen Fachgesellschaften, Zulassungs- und Health Technology Assessment (HTA)-Behörden geführt.

Eine möglichst starke Reduktion von erhöhten LDL-C-Plasmaspiegeln ist laut deutscher, europäischer und internationaler Leitlinien anzustreben, um das damit verbundene hohe kardiovaskuläre Risiko zu minimieren. Dies ist das primäre Behandlungsziel der Lebensstil-Anpassung und der Therapie mit lipidsenkenden Substanzen im Rahmen einer Hypercholesterinämie (AkdÄ 2012; AWMF et al. 2014; DGA 2009; DGK 2012; Reiner et al. 2011).

Etablierte HTA-Behörden wie das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) akzeptierten bereits vor acht Jahren den kausalen Zusammenhang zwischen der medikamentösen LDL-C-Senkung und der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, unabhängig vom Wirkmechanismus (DIMDI et al. 2006; Law et al. 2003; NICE 2007).

Argumente, dass einige Studien zu Fibraten, Niacin, Dalcetrapib und Torcetrapib keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse zeigen konnten, stellen die These der LDL-C-Kausalität und daraus abgeleiteter therapeutischer Ansätze zur Senkung von LDL-C nicht in Frage, da andere erklärende Faktoren eine wichtige Rolle spielten:

- zum Großteil keine nennenswerte LDL-C-Senkung (Lüscher et al. 2012; Schwartz et al. 2012)
- Erhöhung schwerwiegender Nebenwirkungen (Dalton und Berry 1992; MacKay et al. 2012; Parhofer 2009)
- erhöhte Mortalität aufgrund von Blutdrucksteigerung (Forrest et al. 2008).

Diese Faktoren sind dabei unabhängig von der Korrelation des LDL-C mit der Rate kardiovaskulärer Ereignisse zu betrachten. Bei der neuen Substanzklasse der PCSK9-Inhibitoren, insbesondere bei Evolocumab, sind keine Effekte dieser Art beobachtet worden (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.3). Aufgrund der robusten und über alle Subgruppen hinweg zu beobachtenden konsistenten LDL-C-Senkung durch diesen Lipidsenker (Abbildung 3) wird

erwartet, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der FOURIER Studie nachgewiesen werden kann.

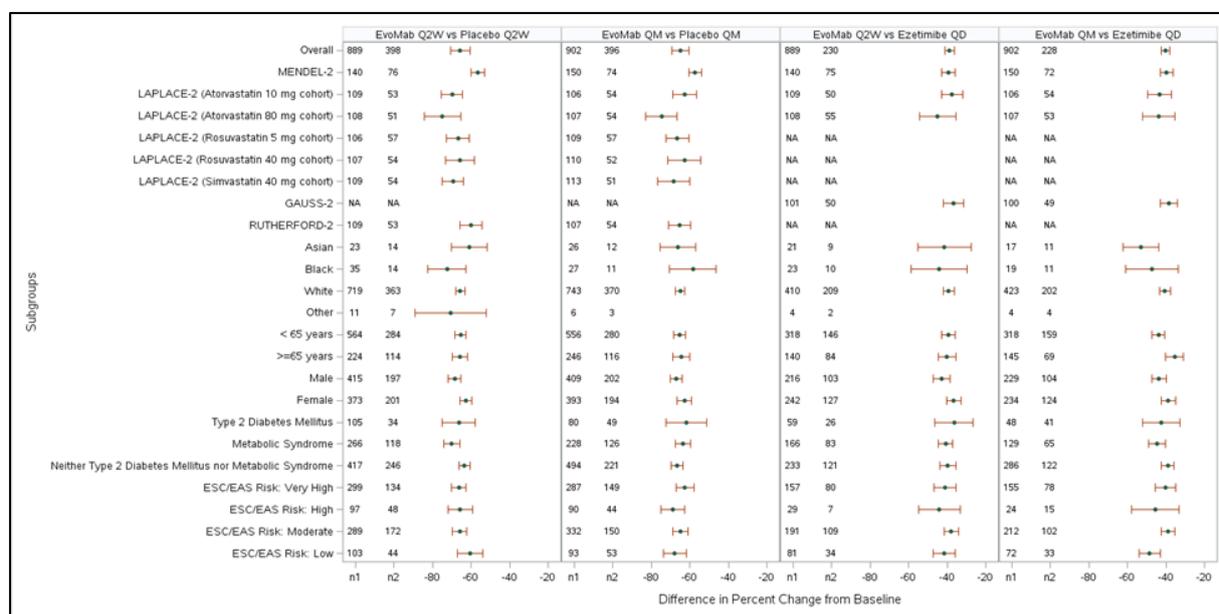


Abbildung 3: Übersicht zur robusten und konsistenten LDL-C-Senkung mit Evolocumab über alle betrachteten Subgruppen hinweg
Quelle: (Stroes et al. 2015).

Die Patientenrelevanz von LDL-C ist gegeben und sollte unbedingt berücksichtigt werden

Hohe LDL-C-Werte sind eine permanente Belastung für Patienten, da diese über entsprechende Aufklärung, Eigenrecherchen oder aufgrund eines bereits eingetretenen Ereignisses den Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen verstehen und permanent mit der Angst leben, ein solches erstmalig / repetitiv zu erleiden (Gross et al. 2012; Strandberg et al. 2004). Somit machen sich hohe bzw. unkontrollierte LDL-C-Werte auch negativ im Hinblick auf die Bewertung der Lebensqualität des Patienten bemerkbar. Sogenannte Psychodrama-Workshops mit Patienten, die seit Jahren an einer schweren Hypercholesterinämie leiden, haben die Gefühlslage dieser Patienten offenbart und zeigen in Sätzen wie „*Tut nicht weh und das ist schlimm*“, „*Die Angst ist da in meinem Kopf!*“ und „*Die Frage ist immer, was kommt noch alles?*“ die Belastung der Betroffenen aufgrund der mangelnden Kontrolle dieses Hauptrisikofaktors (Schmid und Michailov 2015).

Langzeitstudien mit umfassender Nachbeobachtungszeit stehen aufgrund der Studiendauer, selbst bei schneller Rekrutierung, selten bereits mit Zulassungserteilung zu Verfügung. Somit kommt anderen Parametern, insbesondere solchen, für die eine eindeutige und über mehrere Jahre generierte Evidenz vorliegt, eine besondere Bedeutung zu. Ähnlich ist bereits seitens des G-BA in der Indikation Hepatitis C vorgegangen worden, indem ein wichtiger Laborparameter, nämlich die „sustained virological response“ (SVR) als patientenrelevant eingestuft wurde (G-BA 2012a, 2012b). Dabei sind die Validität dieses Laborwertes und die

damit verbundene Korrelation zu anderen relevanten Endpunkten weniger gut untersucht als es bei LDL-C der Fall ist.

Im Abschlussbericht des IQWiG zum Disease-Management-Programm (DMP) KHK wird in der Leitlinienrecherche die weltweite Anerkennung von LDL-C evident und das IQWiG kommt aufgrund der zahlreichen Zielwertempfehlungen zu der Schlussfolgerung: „*Empfehlungen zu Zielwerten für Cholesterol sind bisher nicht Bestandteil der Anlage 5 der RSA-ÄndV und könnten damit einen potenziellen Ergänzungsbedarf darstellen.*“. Damit wird nicht nur das LDL-C, sondern auch die entsprechende Zielwerterreichung seitens IQWiG als valide und wichtig angesehen (IQWiG 2010a).

Der G-BA selbst akzeptierte aufgrund der Bedeutung einer LDL-C-Senkung in früheren Bewertungen und Beschlüssen Therapieoptionen wie Ezetimib und LDL-Apherese auch ohne kardiovaskuläre Evidenz und ermöglichte die Erstattungsfähigkeit und damit den Einsatz (G-BA 2015b). Gerade an der sehr teuren, invasiven und für die Patienten belastenden LDL-Apherese wird damit die Wichtigkeit des LDL-C und dessen Akzeptanz seitens G-BA deutlich.

Auch im vorliegenden Verfahren sind neben Ezetimib (mittlerweile mit vorhandener IMPROVE-IT Evidenz (Cannon et al. 2015)) auch andere ‚nur‘ lipidsenkende Optionen (z. B. Fibrate, Anionenaustauscher, LDL-Apherese) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, obwohl keine entsprechenden Outcome-Daten verfügbar sind. Damit ist eine Zweckmäßigkeit der medikamentösen LDL-C-Senkung und damit die Relevanz für die Patienten abzuleiten und anzuerkennen.

Die Tragweite einer Nicht-Berücksichtigung der allgemein anerkannten LDL-C-Evidenz wird im nachfolgenden Projekt deutlich. Aus der repräsentativen deutschen Datenbank Disease Analyzer (IMS Health) (Becher et al. 2009) wurden Daten zu kardiovaskulären Ereignissen (nicht-tödliche Schlaganfälle und Myokardinfarkte) gewonnen. Insgesamt wurden 18.059 reale Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren beobachtet und dokumentiert. Anhand dieser aus der deutschen Versorgung stammenden Daten wurden die Myokardinfarkt- und Schlaganfall-Raten berechnet. Ausgehend von den in der CTTC-Meta-Analyse (2010) publizierten, LDL-C gewichteten Relativen Risiken / Raten (RR) und der in den klinischen Studien unter Evolocumab beobachteten durchschnittlichen LDL-C-Senkung (61 %), konnten die erwarteten kardiovaskulären Ereignisse mit und ohne Therapie mit Evolocumab berechnet werden (CTTC 2010). In der nachfolgenden Tabelle ist die Anzahl an nicht-tödlichen und tödlichen Ereignissen innerhalb eines Jahres (z. B. 2016) bzw. innerhalb von drei Jahren (September 2015 bis September 2018) dargestellt (siehe Tabelle 4-F) (Amgen GmbH 2015b). Für die zugrundeliegende Methodik wird auf Modul 3.2.2 A verwiesen.

Tabelle 4-F: Modellhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland

Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie	Stichprobe für die Berechnung (n = 10.000)		Gesamte Zielpopulation (n = 1.024.344)	
	2016	2015 - 2018	2016	2015 - 2018
Myokardinfarkt				
ohne Evolocumab	113	340	11.607	34.821
mit Evolocumab	62	187	6.394	19.181
verhinderte Ereignisse	51	-45 % 153	5.213	15.640
Schlaganfall (ischämisch)				
ohne Evolocumab	137	411	14.019	42.058
mit Evolocumab	69	207	7.084	21.251
verhinderte Ereignisse	68	-50 % 204	6.935	20.807
Todesfälle (kardiovaskulär)				
ohne Evolocumab	72	215	7.339	22.017
mit Evolocumab	53	160	5.457	16.370
verhinderte Ereignisse	19	-26 % 55	1.882	5.647
CV-Ereignisse gesamt				
ohne Evolocumab	322	966	32.965	98.896
mit Evolocumab	184	554	18.935	56.802
verhinderte Ereignisse	138	-43 % 412	14.030	42.094
<p>1) Für die Berechnungen wurden repräsentative IMS-Daten von 18.059 Sekundärpräventionspatienten aus Deutschland herangezogen. Die aus den Daten berechnete Ereignisrate für Herzinfarkt und Schlaganfall betrug 0,025.</p> <p>2) Für die Wirksamkeit von Evolocumab wurde eine mittlere LDL-Senkung von 61 % herangezogen und LDL zu Studienbeginn von 123 mg/dl.</p> <p>3) Die LDL gewichteten Rate Ratios (RR) für nicht-fatale und fatale Ereignisse stammen aus der CTTC Meta-Analyse, 2010.</p> <p>4) Die Inzidenzraten fataler Ereignisse basieren auf Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013) und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe.</p>				

Quelle: Amgen GmbH 2015b

Im Ergebnis konnte eine Therapie mit Evolocumab bereits bei Patienten mit relativ niedrigen LDL-C-Ausgangswerten (Mittelwert der betrachteten Population = 123 mg/dl) eine beachtliche theoretische Reduktion (43 %) kardiovaskulärer Ereignisse erreichen. Diese Reduktion dürfte stärker ausfallen bei Patienten mit höheren Ausgangs-LDL-C-Werten, da damit die absolute LDL-C-Senkung zunimmt. Bezogen auf eine limitierte Population von besonders bedürftigen Patienten (ca. 10.000) würde Evolocumab pro Jahr konservativ gerechnet 19 Todesfälle, 68 Schlaganfälle und 51 Myokardinfarkte verhindern.

b. Operationalisierung:

Zur Bestimmung der „prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ wurden entweder die Ultrazentrifugation oder ein reflexiver Ansatz angewandt. Der reflexive Ansatz sieht die Berechnung des LDL-C mittels der Friedewald-Formel vor, ausgenommen es liegen LDL-C-Werte von < 40 mg/dl oder Triglyzerid-Werte von > 400 mg/dl vor. In diesem Fall wird eine Messung des LDL-C-Wertes mittels Ultrazentrifugation durchgeführt. Dies ist ein anerkanntes Vorgehen, was bei vielen Studien zu Lipidsenkern angewendet wird. Zur Messung des LDL-C-Wertes wurden Blutproben bei vorab festgelegten Visiten entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Studienende war als primärer Endpunkt definiert. Für den primären Endpunkt wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte erhoben. Dabei wurde zunächst VLDL-C durch Ultrazentrifugation von den anderen Lipoproteinen getrennt. Anschließend konnte das LDL-C anhand der Cholesterinmenge abzüglich des HDL-C bestimmt werden.

Studien zeigen, dass die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und des nicht-fatalen Myokardinfarkts proportional zur LDL-C-Reduktion ist (Caterina et al. 2010; CTTC 2005, 2010; LaRosa et al. 2005; Nichols et al. 2012; Perk et al. 2012). Dieser Effekt kann auch noch bei Patienten nachgewiesen werden, welche bereits sehr niedrige LDL-C-Werte aufweisen (Cannon et al. 2015; Grundy et al. 2013). Daher wurde der primäre Endpunkt als „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ bestimmt.

Die Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl“ war a priori im Studienbericht definiert und entspricht der aktuellen europäischen ESC / EAS-Leitlinie (Reiner et al. 2011). Die Responder-Analyse „Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 100 mg/dl“ war gemäß der Therapieleitlinie der AkdÄ definiert (AkdÄ 2012). Die Bewertung der Responder-Analysen wurde anhand eines adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Testes durchgeführt.

c. Validität:

LDL-C-Werte wurden mittels der Friedewald-Formel und mittels Ultrazentrifugation ermittelt. Die Friedewald-Formel ist eine indirekte Berechnungsmethode und darf bei Nachweis von Chylomikronen oder bei Triglyzeridwerten > 400 mg/dl nicht verwendet werden (Friedewald et al. 1972). Aus diesem Grund wurden LDL-C-Werte ebenfalls mittels Ultrazentrifugation gemessen. Beide Methoden stellen valide Messmethoden dar (Friedewald et al. 1972).

Veränderung des Lp(a)-Wertes

- prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn

a. Patientenrelevanz:

Die Konzentration des zirkulierenden Lp(a) wird in erster Linie durch Expression des LPA-Gens bestimmt. Verschiedene Studien und Analysen belegen, dass dieser genetisch bestimmte Lp(a)-Spiegel kontinuierlich und linear mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist

(Tsimikas und Hall 2012). Lp(a) gilt nach LDL-C und positiver Familienanamnese als wichtigster Prädiktor für den tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkt (Cantin et al. 1998).

In den letzten fünf Jahren durchgeführte genetische Studien, wie z. B. genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und Mendelsche Randomisierungsstudien, belegten, dass erhöhte Lp(a)-Werte die Entwicklung einer KHK unabhängig und linear voraussagen können (Clarke et al. 2009; Teslovich et al. 2010). Dieser Zusammenhang konnte in zahlreichen Beobachtungsstudien verifiziert werden (Alonso et al. 2014; Kamstrup et al. 2009; Kiechl et al. 2007; Nestel et al. 2013; Tsimikas et al. 2010; Virani et al. 2012). Mellwig et al. sehen in einer aktuellen Studie das KHK-Risiko bei Patienten mit Lp(a) \geq 110 mg/dl um das 5,5-fache erhöht (Mellwig et al. 2015). Das Risiko für atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauferkrankungen besteht hierbei unabhängig von der LDL-C-Konzentration (Kamstrup et al. 2009; Nordestgaard et al. 2010) und ist für die Hochrisikopatienten mit FH explizit bestätigt worden (Jansen et al. 2004; Nordestgaard et al. 2013). Ein direkter Zusammenhang zwischen Lp(a) und Hospitalisierungen bzw. Todesfällen aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) bedingter Ereignisse, die ebenfalls unabhängig von der LDL-C-Konzentration ist, wurde nachgewiesen (Gurdasani et al. 2012).

Schon Lp(a)-Werte $>$ 30 mg/dl gelten als erhöht (Bostom et al. 1996; Rosengren et al. 1990; Utermann 1989). Eine robuste Beziehung zwischen einer Lp(a)-Konzentration $>$ 38,6 mg/dl und Biomarkern, die indikativ für frühe Stadien der Atherosklerose gelten, besteht nachweislich unabhängig vom LDL-C-Spiegel oder anderen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen (Sung et al. 2013). Schon marginale Erhöhungen des Lp(a) sind mit dem Auftreten einer pAVK und Stenosierung der Arteria Carotis Interna (ACIS) assoziiert (Buuren et al. 2015). Zudem wird Lp(a)-Werten $>$ 50 mg/dl bei Hochrisikopatienten mit FH explizit eine hohe Bedeutung zugewiesen (Bea et al. 2014).

Die adäquate Behandlung der FH erfordert neben einer bereits bestehenden Statintherapie und der Notwendigkeit, die lipidsenkende Therapie mit allen verfügbaren weiteren Therapieoptionen zu verbessern, auch ein besonderes Augenmerk auf die Kontrolle des Lp(a)-Spiegels (Jansen et al. 2004). Eine etablierte medikamentöse Therapie zur Reduktion erhöhter Lp(a)-Werte existiert zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht (Charité-Stoffwechsellzentrum 2015), da die bis 2012 gebräuchliche Nikotinsäure inzwischen wieder vom Markt genommen wurde (Buuren et al. 2015). Zur Therapie der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie kommt aus diesem Grund derzeit als einzig verfügbare Methode nur die Lp(a)-Apherese in Betracht. Diese konnte, in einer vom G-BA beauftragten Studie, eine effektive Reduktion der MACE-Rate um 78 % bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Hyperlipoproteinämie, progressiver kardiovaskulärer Erkrankung und maximaler lipidsenkender medikamentöser Therapie bewirken (Leebmann et al. 2013). Eine weitere aktuelle Apherese-Studie - ebenfalls bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Hyperlipoproteinämie - ergab eine Reduktion der MACE-Rate um 90,4 %, (Heigl et al. 2015). Schettler et al. bestätigen dieses Ergebnis mit Daten aus einer Subgruppenanalyse des „German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR)“, welche eine MACE-Reduktion von ca. 90 % aufwies (Schettler et al. 2015). Dies ist ein deutlicher Beleg für die Patientenrelevanz einer Lp(a)-Senkung. Allerdings weist die Therapie mittels Apherese Limitationen auf, da es

unter Apherese infolge der extrakorporalen Lp(a)-Elimination kurzfristig nach wenigen Tagen zu einen Rebound des Lp(a) kommt (Kroon et al. 2000). Es bedarf weiterer Therapieformen, die keinen derartigen Rebound aufweisen.

b. Operationalisierung:

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes wurden Blutproben bei vordefinierten Visiten entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Lp(a)-Konzentration im Blut wurde mithilfe eines fotometrischen Messverfahrens durch eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem Lp(a) der Probe und des anti-Lp(a)-Antikörpers quantitativ ermittelt (Medpace Reference Laboratories 2011). Die prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Studienende war als sekundärer Endpunkt definiert.

c. Validität:

Die Messung der Lp(a)-Werte erfolgte mit dem Olympus AU2700 oder AU5400. Diese Geräte sind für die Messung von biochemischen Parametern vorgesehen. Die Messung der Lp(a)-Werte erfolgte mittels einer Standard Operating Procedure (Medpace Reference Laboratories 2011).

Verringerung von Nebenwirkungen

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)

- Patienten mit mindestens einem UE
- Patienten mit AESI (unerwünschte Ereignisse von besonderem bzw. indikationsspezifischem Interesse, engl. adverse events of special interest)

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

- Patienten mit mindestens einem SUE
- Patienten mit tödlichen Ereignissen

Therapieabbruch aufgrund von UE

a. Patientenrelevanz:

Die Berücksichtigung von UE dient der Gesamtschau von Zusatznutzen- und Schadensaspekten im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. SUE sind in der GCP-Verordnung definiert (BMG 2012) und haben immer Patientenrelevanz. Die Sicherheitsparameter „Gesamtrate UE“, „SUE“ und „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und daher gemäß AM-NutzenV (BMG 2014) patientenrelevante Endpunkte, da die Reduktion dieser Parameter zur „Verringerung von Nebenwirkungen“ führt. Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Information über die UE, die bei

der Behandlung mit einem Arzneimittel auftreten können. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieser Endpunkte ist wie folgt:

b. Operationalisierung:

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)

- Patienten mit mindestens einem UE
- Patienten mit AESI

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE nach zwölf bzw. 52 Wochen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei einem Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste dabei nicht im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Der Prüfarzt war dafür verantwortlich sicherzustellen, dass alle UE entsprechend in den Krankenakten der Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung aggraviert hatten.

AESI werden an dieser Stelle als UE bezeichnet, wenn sie eine Wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische besondere Bedeutung aufweisen und a priori definiert wurden.

Als AESI werden

- diabetesbezogene UE
- Hepatitis C bezogene Ereignisse
- Hypersensitivitäts-Ereignisse
- UE an der Einstichstelle
- muskelbezogene UE
- Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

betrachtet und als Anteile der Patienten mit aufgetretenen AESI über zwölf bzw. 52 Wochen dargestellt. Welche Symptome den einzelnen Untergruppen zugeordnet werden, können im Anhang 16.1.13.1 der Studienberichte nachvollzogen werden.

Alle UE wurden anhand der randomisierten Patienten in der FAS-Population ausgewertet, es sei denn die Behandlung entsprach während der Studie nicht mehr der randomisierten Gruppe, dann entsprechend der zugeordneten Behandlung.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

- Patienten mit mindestens einem SUE
- Patienten mit tödlichen Ereignissen

Der Endpunkt SUE wurde operationalisiert als die Rate der Patienten mit mindestens einem SUE während der Studiendauer von zwölf bzw. 52 Wochen. Ein SUE war definiert als:

- tödliche UE
- lebensbedrohliche UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE
- dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE
- kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt oder
- ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis.

Aufgrund der großen Bedeutung für die Sicherheit und um die Mortalität abzubilden, wurden tödliche UE zusätzlich separat von der Gesamtrate der SUE untersucht.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Therapie über zwölf bzw. 52 Wochen abbrechen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste dabei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im klinischen Prüfbogen (engl. case report form, CRF) dokumentiert.

c. Validität:

Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE auftrat, wurde dieses im CRF mit einer Angabe über die Schwere des SUE erfasst. Die Daten aller Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert.

Stetige Variablen werden mit dem MW und dem Standardfehler (engl. standard error, SE) beschrieben. Zum Vergleich zwischen den Gruppen mittels des Repeated measures linear effect-Modells wird ein adjustierter MW der kleinsten Quadrate mit dem SE und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Der MW wurde adjustiert für die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsfaktoren, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Für dichotome Variablen werden Anzahl und Anteile in Prozent berichtet. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen werden das relative Risiko (RR), Odds ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet.

Die präsentierten Analysen zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten wurden entsprechend der spezifischen Anforderungen der Dossier-Vorlage erstellt. Aufgrund des post hoc Charakters, des multiplen Testens und der ausschließlichen Betrachtung des relevanten Datenausschnitts, sollten die p-Werte zu den Sicherheitsdaten zu Evolocumab mit Vorsicht

interpretiert werden – statistische Signifikanz, oder das Fehlen dieser sollte mit Bedacht und auf Basis der klinischen Relevanz/Wichtigkeit bewertet werden. Es existiert ein umfangreiches Analyseset zur Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab, das im Rahmen des PROFICIO-Studienprogramms erhoben wurde, als Grundlage der Fachinformation fungiert und der EMA im Zuge der Beantragung der Zulassung zur Verfügung gestellt wurde.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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.

Eine Meta-Analyse kann durchgeführt werden, wenn die untersuchten Einzelstudien sich in der Fragestellung, in den Charakteristika zu Studienbeginn, im Studiendesign und in den Ergebnissen der einzelnen Endpunkte hinreichend ähneln. Ist die notwendige Homogenität zwischen den Studien gegeben, kann eine quantitative Zusammenfassung erfolgen. Durch eine solche statistische Zusammenfassung der Ergebnisse kann die Aussagekraft der Einzelstudien erhöht werden.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wird die Studie LAPLACE-2 dargestellt (Amgen Inc 2014b). Da bei der statistischen Auswertung fehlende Werte unter dem angewandten Repeated measures linear effects-Modell nicht imputiert werden, wurde eine Sensitivitätsanalyse zwischen der Full-Analysis-Set (FAS)- und der Completer-Analysis-Set (CAS)-Population durchgeführt. Da hierbei unauffällige Ergebnisse angezeigt wurden, wurde auf die Darstellung der Sensitivitätsanalyse in diesem Dossier verzichtet.

Die Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie werden anhand des Framingham-Scores identifiziert (D'Agostino et al. 2008) und die

patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der definierten Patientenpopulation berechnet. Die deutschen Leitlinien empfehlen die Verwendung von Instrumenten, die auf epidemiologischen Daten des Herkunftslandes des Patienten beruhen (AkdÄ 2012). Für Deutschland wird der PROCAM-Algorithmus (Prospective Cardiovascular Münster (Study)) empfohlen (Assmann et al. 2002; Assmann et al. 2007). Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse zwischen der Hochrisikopatientenpopulation nach der Definition des Framingham- und des PROCAM-Scores wird eine Sensitivitätsanalyse für die Wirksamkeitseindpunkte durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird in die Kategorien hoch und niedrig eingestuft.

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.

Das Ziel von Subgruppenanalysen ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren untersucht, die diese Effekte beeinflussen.

A priori geplante Subgruppenanalysen waren in den Studien zu Evolocumab auf den primären Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf bzw. 52 beschränkt. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die während der Randomisierung stratifiziert wurde sowie auf prädefinierte (prognostische) Merkmale. Um die formalen Anforderungen der Dossiervorlage hinsichtlich Subgruppenanalysen zu erfüllen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc mit allen Faktoren für alle im Dossier dargestellten Endpunkte erweitert (Tabelle 4-G).

Tabelle 4-G: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen

Merkmal	Subgruppen	Studien
Geschlecht	Männlich, weiblich	[1], [2], [3]
Altersgruppe	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	[1], [2], [3]
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere	[1], [2], [3]
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	[1], [2], [3]
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	[1], [2], [3]
Ultrazentrifugiertes LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	[2]
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	[1], [3]
LDL-C beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	[1]
LDL-C beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	[3]
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median zu Studienbeginn, ≥ Median zu Studienbeginn; < 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl; < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	[1], [2], [3]
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	[1], [2], [3]
Hypertonie	ja, nein	[1], [2], [3]
Raucherstatus	ja, nein	[1], [2], [3]
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	[1], [2], [3]
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	[1], [2], [3]
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	[1], [2], [3]
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	[1], [2], [3]
Basistherapie	Diät, Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg	[2]
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	[1]
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	[1]
Lipidsenkende Therapie mit Statinen zu Studienbeginn	intensive Statingabe ^a , nicht-intensive Statingabe ^b	[1]
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^b , intensive Statintherapie ^a	[3]
Simvastatin-kontraindizierte Therapie für die erste Randomisierung	Verapamil oder Diltiazem, Amlodipin, Amiodaron oder Ranolazin alleine, keine	[3]
LDL-C-Wert > 160 mg/dl zu Studienbeginn	ja, nein	[1]
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; HeFH: Heterozygot familiäre Hypercholesterinämie; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9</p> <p>[1]: RUTHERFORD-2 ; [2]: DESCARTES ; [3]: LAPLACE-2</p> <p>a: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>b: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Subgruppen, die sich auf allgemeine demografische oder indikations- und interventionsspezifische prognostische Faktoren beziehen, wurden in den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES und in der Studie LAPLACE-2 einheitlich erfasst. Subgruppen, die die unterschiedlichen Basistherapien bzw. Vorbehandlung mit lipidsenkenden Therapien in den Studien abbildeten, unterschieden sich zwischen den Studien. Zusätzlich wurde für die RUTHERFORD-2-Studie eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um die Wirksamkeit von Evolocumab bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten (> 160 mg/dl) zu Studienbeginn für den primären Endpunkt zu bewerten.

Mögliche Variationen der Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese werden für kontinuierliche Endpunkte aus vorliegenden Ergebnissen der statistischen Analysen mit dem Repeated measure linear effects-Modell berechnet. Für dichotome Endpunkte wurde Zelen's Exakter Test als Interaktionstest verwendet. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen.

Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,20$ im Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen. Bei einem p-Wert $< 0,05$ kann von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (IQWiG 2015).

Falls kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse in dem vorliegenden Modul 4 präsentiert. Die vollständigen Subgruppenanalysen sind ungeachtet des Ergebnisses im Interaktionstest im Modul 5 angegeben (Amgen Inc 2015).

Bei Vorliegen eines signifikanten Gesamtschätzers mit stark abweichenden Effekten in den einzelnen Subgruppen führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit des Gesamteffektes der Zusatznutzenaussage.

Hinsichtlich der Interpretation der Subgruppenanalysen ist der Aspekt der Multiplizität des Testens zu bedenken: bei etwa 20 % der Interaktionstests sind p-Werte von $< 0,20$ zufallsbedingt selbst dann zu erwarten, wenn in Wahrheit keine Effektmodifikation vorliegt. In vielen statistischen Untersuchungen würde man dieser Erhöhung des α -Fehlers (falsch positive Aussage) durch geeignete Maßnahmen begegnen, um für multiples Testen zu adjustieren. Dies ist jedoch bei der hier vorliegenden Fragestellung nicht angebracht, da den meisten dieser Methoden gemeinsam ist, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der β -Fehler (tatsächliche Unterschiede werden nicht erkannt) erhöht und kaum mehr Hinweise auf Effektmodifikatoren abgeleitet werden würden. Aus der somit inhärent großen Irrtumswahrscheinlichkeit (falsch positive Aussage) ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen mit Bedacht und nicht in konfirmatorischem Sinne zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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.*

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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 den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm sc liegt eine direkt vergleichende Studie mit der ZVT Ezetimib 10 mg qd po, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis, vor. Aus diesem Grund wird für Patienten, bei denen eine Intensivierung der bestehenden lipidsenkenden Therapie (Kombinationstherapie mit der maximal tolerierten Statin-Dosis) möglich ist, von einem indirekten Vergleich abgesehen.

Es wurde nach Studien für einen möglichen indirekten Vergleich von Evolocumab als Ergänzungstherapie zur lipidsenkenden Therapie mit der ZVT LDL-Apherese ± lipidsenkende Therapie über den Brückenkomparator Placebo ± lipidsenkende Therapie gesucht. Da bei der Recherche nach Titel-/Abstract- und Volltextscreening keine geeigneten Treffer erzielt wurden, wurde von einem indirekten Vergleich mangels passender Vergleichsstudien abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RUTHERFORD (20090158)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 350 mg q4w 420 mg q4w, Placebo
GAUSS (20090159)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 280 mg q4w 350 mg q4w 420 mg q4w, Evolocumab 420 mg q4w+Ezetimib 10 mg, Placebo+Ezetimi b 10 mg
MENDEL (20101154)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 70 mg q2w 105 mg q2w 140 mg q2w 280 mg q4w 350 mg q4w 420 mg q4w, Ezetimib 10 mg, Placebo
LAPLACE (20101155)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 70 mg q2w 105 mg q2w 140 mg q2w 280 mg q4w 350 mg q4w 420 mg q4w, Placebo
OSLER (20110110)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Evolocumab 420 mg q2w 420 mg q4w In Kombination mit lokaler Standardtherapie, Standardtherapie alleine

Studie	Zulassung sstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
YUKAWA-1 (20110231)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 70 mg q2w 140 mg q2w 280 mg qm 420 mg qm, Placebo
TESLA (20110233)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 420 mg qm, Placebo
TAUSSIG (20110271)	nein	ja	laufend	5 Jahre	Evolocumab 420 mg qm
MENDEL-2 (20110114)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm, Ezetimib 10 mg, Placebo
LAPLACE-2 (20110115)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm, Ezetimib 10 mg, Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg 10 mg, Atorvastatin 10 mg 80 mg, Placebo
GAUSS-2 (20110116)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm, Ezetimib
GAUSS-3 (20120332)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Evolocumab 420 mg qm, Ezetimib 10 mg, Placebo, ±Atorvastatin,
RUTHERFORD-2 (20110117)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm,

Studie	Zulassung sstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Placebo
DESCARTES (20110109)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Evolocumab 420 qm, Placebo In Kombination mit lipidsenkenden Therapie: Atorvastatin 10 mg 80 mg±Ezetimib 10 mg Diät alleine
FOURIER (20110118)	nein	ja	laufend	5 Jahre	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm, Placebo In Kombination mit min. Atorvastatin 20 mg oder äquivalente Statintherapie ±Ezetimib
GLAGOV (20120153)	nein	ja	laufend	78 Wochen	Evolocumab 420 mg qm, Placebo
GLAGOV OLE (20140128)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Evolocumab 420 mg qm, Placebo
OSLER-2 (20120138)	nein	ja	laufend	104 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm, lokale Standardtherapie (medikamentös oder Diät)
THOMAS-1 (20120348)	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w In Kombination mit Statinen ± Ezetimib
THOMAS-2 (20120356)	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Evolocumab 420 mg qm

Studie	Zulassung sstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					In Kombination mit Statinen ± Ezetimib
YUKAWA-2 (20120122)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm, Statine, Placebo
FLOREY (20130194)	nein	ja	abgeschlossen	73 Tage	Evolocumab 420 mg q2w, Atorvastatin 20 mg, Placebo
EBBINGHAUS* (20130385)	nein	ja	laufend	4 Jahre	Evolocumab 140 mg q2w, 420 mg qm In Kombination mit einer wirksamen Statin- Dosierung
HAUSER-RCT (20120123)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Evolocumab 420 mg qm, Placebo
qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen; *: Substudie zur FOURIER-Studie,					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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 Informationen der Tabelle 4-1 entsprechen dem Stand vom 25.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RUTHERFORD (20090158)	Kriterium A4 (Dosisfindungsstudie) erfüllt.
GAUSS (20090159)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
MENDEL (20101154)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
LAPLACE (20101155)	Kriterium E3 (Vergleich) nicht erfüllt.
OSLER (20110110)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
YUKAWA-1 (20110231)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
TESLA (20110233)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
TAUSSIG (20110271)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt
MENDEL-2 (20110114)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
GAUSS-2 (20110116)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
GAUSS-3 (20120332)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
FOURIER (20110118)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
GLAGOV (20120153)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
GLAGOV OLE (20140128)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
OSLER-2 (20120138)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
THOMAS-1 (20120348)	Kriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt.
THOMAS-2 (20120356)	Kriterium E3 (Vergleich) nicht erfüllt.
YUKAWA-2 (20120122)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
FLOREY	Kriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
(20130194)	
EBBINGHAUS (20130385)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
HAUSER-RCT (20120123)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.

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.

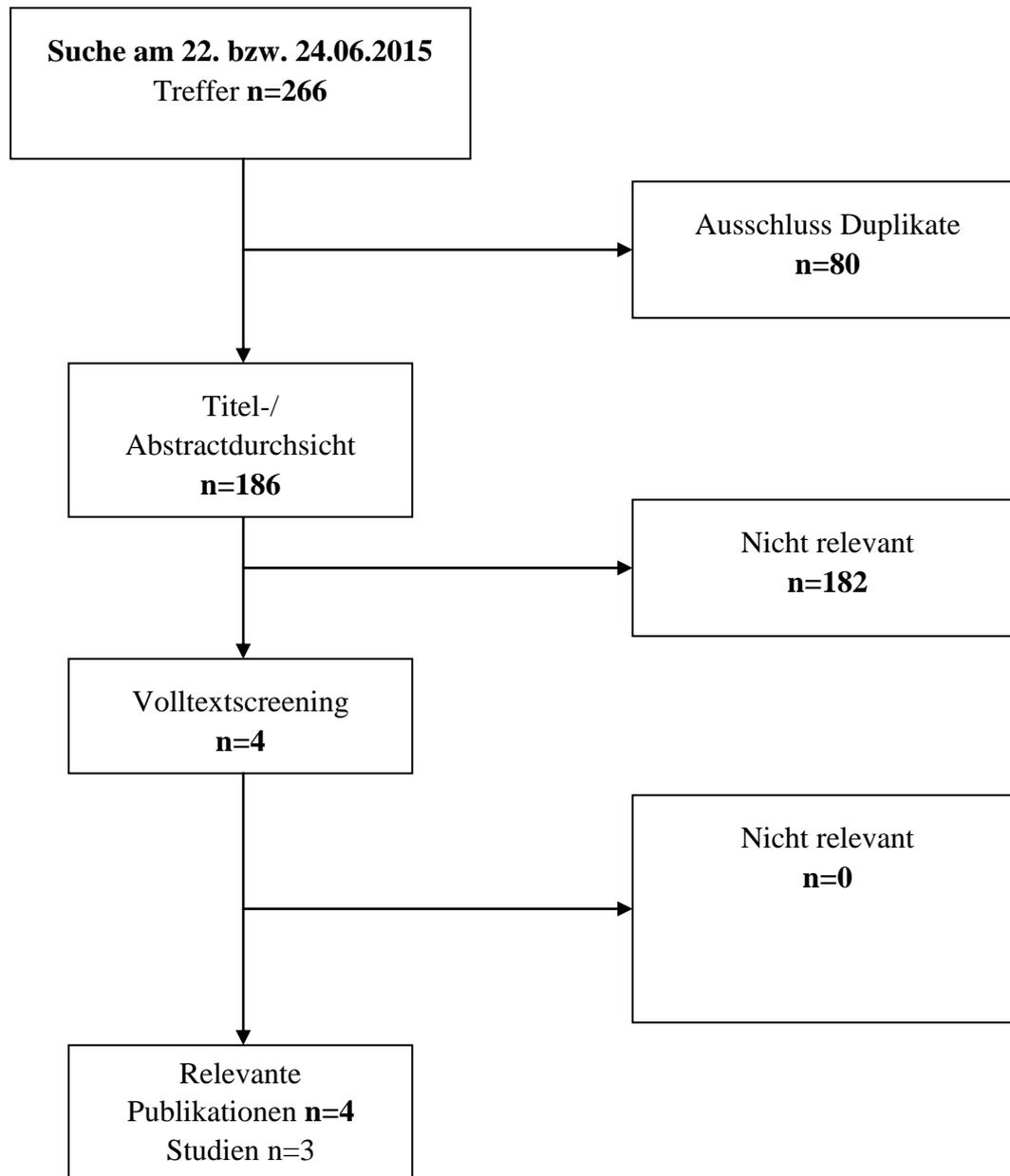


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 22. bzw. 24.06.2015 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab ergab 266 Treffer, von denen 80 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 186 Treffer wurden bis auf vier in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die vier im Volltext gesichteten Publikationen über die Studien RUTHERFORD-2 (Raal et al. 2015), DESCARTES (Blom et al. 2014) und LAPLACE-2 (Robinson et al. 2014a; Robinson et al. 2014b) wurden als relevant erachtet.

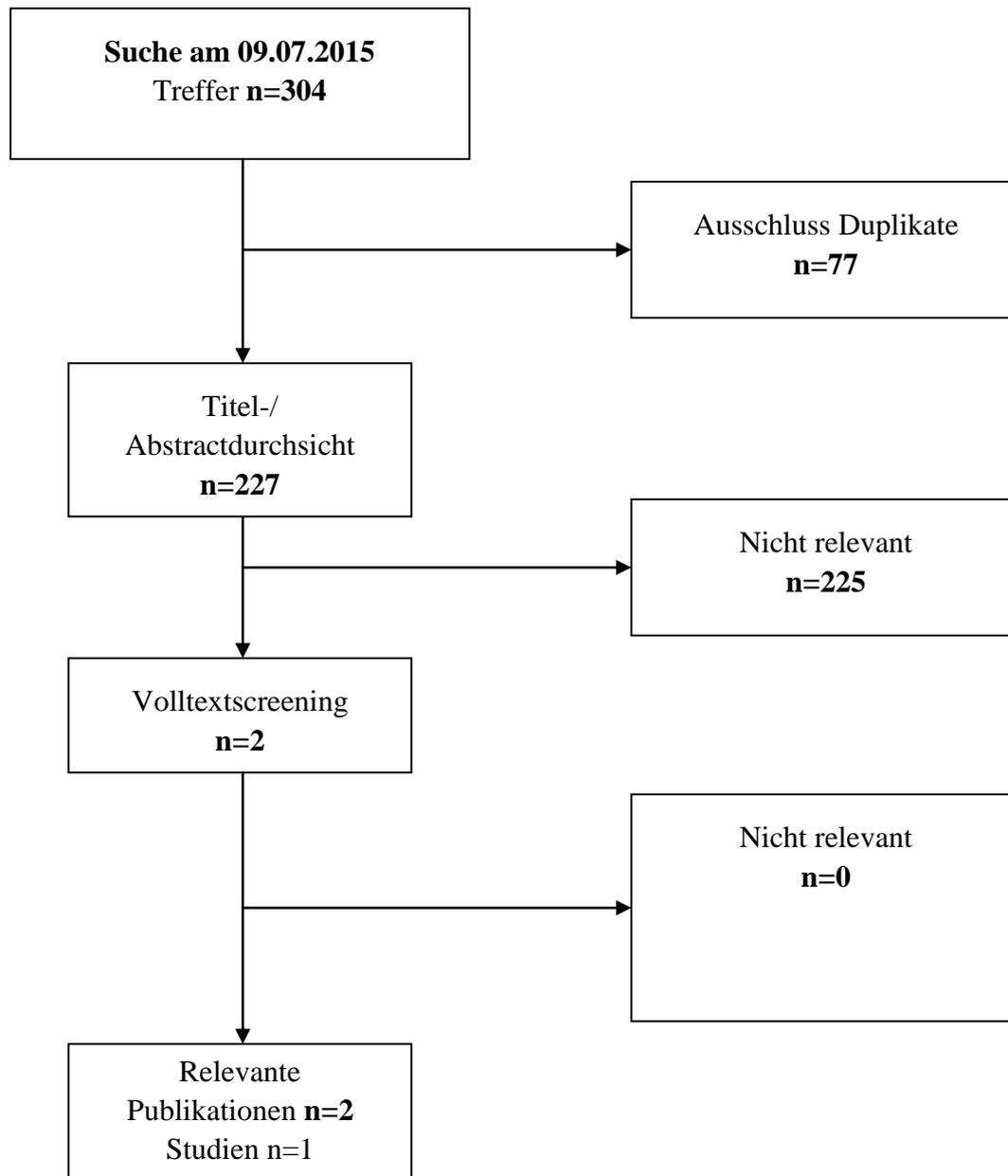


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 09.07.2015 nach RCT für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese ergab 304 Treffer, von denen 77 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 227 Treffer wurden bis auf zwei in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Zwei im Volltext gesichtete Publikationen wurden als relevant erachtet (Schiel und Muller 1995; Schiel und Muller 1996), eigneten sich aber nicht für einen indirekten Vergleich.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) 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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
RUTHERFORD-2 (20110117)	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2013b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2012b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013b)	ja	ja	abgeschlossen
DESCARTES (20110109)	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2012) EU-CTR (EUCTR 2012b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2011) (WHO ICTRP 2012b)	ja	ja	abgeschlossen
LAPLACE-2 (20110115)	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014) EU-CTR (EUCTR 2012a) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2012a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012a) (WHO ICTRP 2013a)	ja	ja	abgeschlossen

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

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

Die der Tabelle 4-3 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 30.06.2015 durchgeführt.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
RUTHER-FORD-2 (20110117)	ja	ja	nein	ja (Amgen Inc 2014c)	ja (Clinicaltrials.gov 2013b) (PharmNet.Bund 2012b) (WHO ICTRP 2013b)	ja (Raal et al. 2015)
DESCARTES (20110109)	ja	ja	nein	ja (Amgen Inc 2014a)	ja (Clinicaltrials.gov 2012) (EUCTR 2012b) (WHO ICTRP 2011)	ja (Blom et al. 2014)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LAPLACE-2 (20110115)	ja	ja	nein	ja (Amgen Inc 2014b)	ja (Clinicaltrials.gov 2014) (EUCTR 2012a) (PharmNet.Bund 2012a) (WHO ICTRP 2013a)	ja (Robinson et al. 2014a)
<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>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-5: 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
RUTHERFORD-2 (20110117)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einer stabilen Statin-Dosierung	Randomisierte Population (N = 331) Evolocumab 140 mg q2w (n = 111) Evolocumab 420 mg qm (n = 110) Placebo q2w (n = 55) Placebo qm (n = 55)	Placebo-Run-in: sechs Wochen vor Randomisierung Behandlung: zwölf Wochen	Multinational: 39 Zentren in 14 Ländern: Australien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 02/2013 - 12/2013	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Mittlere Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf <u>Patientenrelevante co-sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nach zwölf Wochen Veränderung (in %) des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf UE über zwölf Wochen SUE über zwölf Wochen Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen
Quelle: (Amgen Inc 2014c)						

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
DESCARTES (20110109)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie und LDL-C-Wert ≥ 75 mg/dl im nüchternen Zustand	Randomisierte Population: N = 905 Evolocumab 420 mg qm (n = 602) Placebo qm (n = 303)	Placebo-Run-in: Placebo-Injektion einmalig beim Screening Lipid-Stabilisierungsphase: vier Wochen Behandlung: 52 Wochen	Multinational: 88 Zentren in 9 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Kanada, Österreich, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA 01/2012 – 11/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nach 52 Wochen Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 UE über zwölf Wochen SUE über zwölf Wochen Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen
Quelle: (Amgen Inc 2014a)						
LAPLACE-2 (20110115)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie	Randomisierte Population (2-Phasen-Randomisierung): 1. Phase (Zuordnung zur Statinkohorte): N = 2067	Placebo-Run-in und Lipid-Stabilisierungsphase: Maximal acht Wochen (davon vier Wochen Lipid-	Multinational: 198 Zentren in 17 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong	<u>Co-primärer Endpunkte:</u> Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Mittlere Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Atorvastatin 10 mg (n = 485) Atorvastatin 80 mg (n = 487) Rosuvastatin 5 mg (n = 365) Rosuvastatin 40 mg (n = 366) Simvastatin 40 mg (n = 364)	Stabilisierungsphase) Behandlung: zwölf Wochen	Kong, Italien, Kanada, Niederlande, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2013 - 12/2013	zehn und zwölf <u>Patientenrelevante co-sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nach zwölf Wochen Veränderung (in %) des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf UE über zwölf Wochen SUE über zwölf Wochen Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen
			2. Phase (Zuordnung Studienmedikation innerhalb der Statinkohorte): N = 1.899 Placebo+Statin q2w (n = 281) Placebo+Statin qm (n = 278) Placebo q2w+ Atorvastatin 10 mg mg+Ezetimib qd (n = 112) Placebo qm+ Atorvastatin 80 mg+Ezetimib qd (n = 109) Evolocumab 140 mg q2w+Statin (n = 557) Evolocumab 420 mg			

 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
			qm+Statin (n = 562)			
Quelle: (Amgen Inc 2014b)						
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); q2w: Alle zwei Wochen; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse						

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab	Kontrollintervention	Vorbehandlung
Placebokontrolliert			
RUTHERFORD-2 (20110117)	Evolocumab 140 mg q2w oder Evolocumab 420 mg qm	Placebo q2w oder Placebo qm	Einmalige Injektion in der sechswöchigen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
DESCARTES (20110109)	Evolocumab 420 mg qm Basistherapie: Diät+Atorvastatin 10 mg qd oder Diät+Atorvastatin 80 mg qd oder Diät+Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg qd	Placebo qm Basistherapie: Diät+Atorvastatin 10 mg qd oder Diät+Atorvastatin 80 mg qd oder Diät+Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg qd	Einmalige Injektion beim Screening für alle Patienten (Placebo-run-in). Vierwöchiger Lipid-Stabilisierungszeitraum mit Basistherapie
Aktivkontrolliert			
LAPLACE-2 (20110115)	Evolocumab 140 mg q2w oder Evolocumab 420mg qm Randomisierte Basistherapie mit Statin: Atorvastatin 80 mg qd	Ezetimib qd Randomisierte Basistherapie mit Statin: Atorvastatin 80 mg qd	Einmalige Injektion in der Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten. Vierwöchiger Lipid-Stabilisierungszeitraum mit randomisierter Basistherapie
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)			
q2w: Alle zwei Wochen; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

Studie	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Alter (Jahre) – MW (SD)							
	57,3 (12,0)	49,1 (6,4)	53,8 (10,7)	55,8 (10,3)	54,3 (10,1)	55,1 (10,2)	54,7 (10,3)
Altersgruppen – n (%)							
< 65 Jahre	14 (70,0)	15 (100,0)	29 (82,9)	39 (81,3)	38 (80,9)	77 (81,1)	106 (81,5)
≥ 65 Jahre	6 (30,0)	0 (0,0)	6 (17,1)	9 (18,8)	9 (19,1)	18 (18,9)	24 (18,5)
BMI (kg/m²) – MW (SD)							
	26,3 (4,6)	28,8 (3,9)	27,3 (4,4)	28,1 (4,1)	28,5 (3,4)	28,3 (3,7)	28,0 (3,9)
Geschlecht– n (%)							
Männlich	15 (75,0)	12 (80,0)	27 (77,1)	34 (70,8)	32 (68,1)	66 (69,5)	93 (71,5)
Weiblich	5 (25,0)	3 (20,0)	8 (22,9)	14 (29,2)	15 (31,9)	29 (30,5)	37 (28,5)
BMI: Body Mass Index; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.							

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

Studie	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Geografische Region – n (%)							
Nordamerika	6 (30,0)	1 (6,7)	7 (20,0)	12 (25,0)	10 (21,3)	22 (23,2)	29 (22,3)
Europa	11 (55,0)	11 (73,3)	22 (62,9)	22 (45,8)	26 (55,3)	48 (50,5)	70 (53,8)
Asien-Pazifik-Raum	3 (15,0)	3 (20,0)	6 (17,1)	14 (29,2)	11 (23,4)	25 (26,3)	31 (23,8)
Ethnische Herkunft – n (%)							
Indianische Abstammung ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,3)	3 (6,4)	6 (6,3)	6 (4,6)
Schwarz ^c	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Pazifische Inseln ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	17 (85,0)	14 (93,3)	31 (88,6)	44 (91,7)	42 (89,4)	86 (90,5)	117 (90,0)
Andere	2 (10,0)	1 (6,7)	3 (8,6)	1 (2,1)	2 (4,3)	3 (3,2)	6 (4,6)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen							
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle							

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

<i>Studie</i>	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Verschlusskrankheit.							
a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.							
b: Ureinwohner aus Amerika (Indianer) oder Alaska							
c: Schwarz oder afroamerikanisch							
d: Ureinwohner aus Hawaii oder einer anderen pazifischen Insel							

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

Studie	Placebo			Evolocumab			Total (N=130)
	q2w (N=20)	qm (N=15)	Gesamt (N=35)	140 mg q2w (N=48)	420 mg qm (N=47)	Gesamt (N=95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Hypertonie – n (%)							
	11 (55,0)	7 (46,7)	18 (51,4)	22 (45,8)	23 (48,9)	45 (47,4)	63 (48,5)
Raucherstatus – n (%)							
	2 (10,0)	3 (20,0)	5 (14,3)	8 (16,7)	8 (17,0)	16 (16,8)	21 (16,2)
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte – n (%)							
	12 (60,0)	10 (66,7)	22 (62,9)	30 (62,5)	32 (68,1)	62 (65,3)	84 (64,6)
Anzahl Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 – n (%)							
	13 (65,0)	9 (60,0)	22 (62,9)	29 (60,4)	25 (53,2)	54 (56,8)	76 (58,5)
FAS: Full-Analysis-Set; KHK: Koronare Herzerkrankung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen							
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.							
a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.							

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

Studie	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
NCEP-Risiko – n (%)							
Hoch	20 (100,0)	15 (100,0)	35 (100,0)	47 (97,9)	47 (100,0)	94 (98,9)	129 (99,2)
Moderat höher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niedrig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; NCEP: National Cholesterol Education Program; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>							

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C-Wert zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

Studie	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
LDL-C (mg/dl) – MW (SD)							
	153,8 (45,6)	156,2 (39,4)	154,9 (42,5)	172,2 (60,1)	152,7 (49,4)	162,6 (55,6)	160,5 (52,3)
PCSK9 (ng/ml) – MW (SD)							
	436,5 (135,5)	471,2 (112,0)	451,5 (125,0)	521,5 (131,8)	486,5 (143,8)	504,2 (138,2)	491,2 (136,5)
Lp(a) (mg/dl) – MW (SD)^b							
	38,5 (48,8)	40,8 (39,5)	39,5 (44,6)	50,7 (52,8)	61,6 (65,7)	56,1 (59,5)	51,7 (56,3)
Patienten mit unkontrolliertem LDL-C-Wert zu Studienbeginn – n (%)^c (reflexiver Ansatz)							
≥ 100 mg/dl	19 (95)	15 (100)	34 (97)	48 (100)	47 (100)	95 (100)	129 (99)
< 100 mg/dl	1 (5)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); MW: Mittelwert; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; SD: Standardabweichung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Für Lp(a) wurden die Daten anhand des Umrechnungsfaktors von nmol/l in mg/dl wie folgt berechnet: 1 nmol/l = 0,41666666667 mg/dl.</p> <p>c: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p>							

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

<i>Studie</i>	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Glukose-Intoleranz-Status – n (%)							
T2DM	3 (15,0)	1 (6,7)	4 (11,4)	4 (8,3)	6 (12,8)	10 (10,5)	14 (10,8)
MS	6 (30,0)	6 (40,0)	12 (34,3)	18 (37,5)	12 (25,5)	30 (31,6)	42 (32,3)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; MS: Metabolisches Syndrom; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>							

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Basistherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RUTHERFORD-2)

Studie	Placebo			Evolocumab			Total (N = 130)
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Patienten mit Basistherapie							
	20 (100,0)	15 (100,0)	35 (100,0)	48 (100,0)	47 (100,0)	95 (100,0)	130 (100,0)
Statine							
Gesamt	20 (100,0)	15 (100,0)	35 (100,0)	48 (100,0)	47 (100,0)	95 (100,0)	130 (100,0)
Rosuvastatin	10 (50,0)	7 (46,7)	17 (48,6)	23 (47,9)	30 (63,8)	53 (55,8)	70 (53,8)
Atorvastatin	9 (45,0)	6 (40,0)	15 (42,9)	18 (37,5)	15 (31,9)	33 (34,7)	48 (36,9)
Simvastatin	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	4 (8,3)	1 (2,1)	5 (5,3)	6 (4,6)
Pravastatin	0 (0,0)	2 (13,3)	2 (5,7)	1 (2,1)	1 (2,1)	2 (2,1)	4 (3,1)
Lovastatin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)
Pitavastatin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)
Gallensäurebinder							
Gesamt	2 (10,0)	1 (6,7)	3 (8,6)	5 (10,4)	8 (17,0)	13 (13,7)	16 (12,3)
Colesevelam	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (4,2)	6 (12,8)	8 (8,4)	9 (6,9)
Colesevelam Hydro- chlorid	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (2,9)	3 (6,3)	1 (2,1)	4 (4,2)	5 (3,8)
Colestyr- amin	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (1,1)	2 (1,5)
Nikotinsäure und Derivate							
Gesamt	1 (5,0)	1 (6,7)	2 (5,7)	2 (4,2)	2 (4,3)	4 (4,2)	6 (4,6)
Nikotinsäure	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (4,2)	2 (4,3)	4 (4,2)	5 (3,8)
Nikotinsäure W /Laro- piprant	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Andere Lipidsenkende Therapien							
Gesamt	16 (80,0)	12 (80,0)	28 (80,0)	36 (75,0)	37 (78,7)	73 (76,8)	101 (77,7)
Ezetimib	16 (80,0)	12 (80,0)	28 (80,0)	34 (70,8)	37 (78,7)	71 (74,7)	99 (76,2)
Fischöl	1 (5,0)	1 (6,7)	2 (5,7)	7 (14,6)	1 (2,1)	8 (8,4)	10 (7,7)
Carnitin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (1,1)	1 (0,8)

<i>Studie</i>	Placebo			Evolocumab			Total
	q2w (N = 20)	qm (N = 15)	Gesamt (N = 35)	140 mg q2w (N = 48)	420 mg qm (N = 47)	Gesamt (N = 95)	
RUTHERFORD-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
<p>FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>Statin wird anhand der bevorzugten Bezeichnung der Statin Komponente aufgelistet. Bezeichnung nach WHODRUG Version 2013 Q2.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>							

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
Alter (Jahre) – MW(SD)			
	58,0 (7,7)	60,3 (8,7)	59,6 (8,5)
Altersgruppen – n (%)			
< 65 Jahre	40 (81,6)	75 (66,4)	115 (71,0)
≥ 65 Jahre	9 (18,4)	38 (33,6)	47 (29,0)
BMI (kg/m²) – MW (SD)			
	31,9 (5,1)	29,0 (4,7)	29,9 (5,0)
Geschlecht– n (%)			
Männlich	30 (61,2)	69 (61,1)	99 (61,1)
Weiblich	19 (38,8)	44 (38,9)	63 (38,9)
<p>BMI: Body Mass Index; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
Geografische Region – n (%)			
Nordamerika	15 (30,6)	39 (34,5)	54 (33,3)
Europa	11 (22,4)	32 (28,3)	43 (26,5)
Asien-Pazifik-Raum	23 (46,9)	42 (37,2)	65 (40,1)
Ethnische Herkunft – n (%)			
Indianische Abstammung ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	1 (2,0)	8 (7,1)	9 (5,6)
Schwarz ^c	2 (4,1)	4 (3,5)	6 (3,7)
Pazifische Inseln ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	37 (75,5)	91 (80,5)	128 (79,0)
Andere	9 (18,4)	10 (8,8)	19 (11,7)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Ureinwohner aus Amerika (Indianer) oder Alaska c: Schwarz oder afroamerikanisch d: Ureinwohner aus Hawaii oder einer anderen pazifischen Insel</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
Hypertonie – n (%)			
	33 (67,3)	79 (69,9)	112 (69,1)
Raucherstatus – n (%)			
	6 (12,2)	15 (13,3)	21 (13,0)
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte – n (%)			
	19 (38,8)	45 (39,8)	64 (39,5)
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 – n (%)			
	31 (63,3)	64 (56,6)	95 (58,6)
FAS: Full-Analysis-Set; KHK: Koronare Herzerkrankung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen			
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
NCEP-Risiko – n (%)			
Hoch	49 (100,0)	113 (100,0)	162 (100,0)
Moderat höher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niedrig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FAS: Full-Analysis-Set; NCEP: National Cholesterol Education Program; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen			
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.			
a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.			

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
LDL-C (mg/dl) – MW (SD)			
	109,5 (29,9)	105,0 (27,0)	106,4 (27,9)
PCSK9 (ng/ml) – MW (SD)			
	565,9 (166,3)	536,8 (192,3)	545,6 (184,8)
Lp(a) (mg/dl)^b – MW (SD)			
	52,8 (56,0)	44,9 (51,0)	47,3 (52,5)
Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn – n (%)^c			
≥ 100 mg/dl	25 (51)	54 (48)	79 (49)
< 100 mg/dl	24 (49)	59 (52)	83 (51)
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); MW: Mittelwert; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; SD: Standardabweichung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Für Lp(a) wurden die Daten anhand des Umrechnungsfaktors von nmol/l in mg/dl wie folgt berechnet: 1 nmol/l = 0,41666666667 mg/dl.</p> <p>c: Basierend auf LDL-C-Ultrazentrifugation.</p>			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
Glukose-Intoleranz-Status – n (%)			
T2DM	12 (24.5)	22 (19.5)	34 (21.0)
MS	22 (44,9)	36 (31,9)	58 (35,8)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; MS: Metabolisches Syndrom; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Basistherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

<i>Studie</i>	Placebo	Evolocumab	Total (N = 162)
	qm (N = 49)	420 mg qm (N = 113)	
DESCARTES			
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a			
Patienten mit Basistherapie			
	43 (87,8)	84 (74,3)	127 (78,4)
Statine			
Gesamt	42 (85,7)	80 (70,8)	122 (75,3)
Atorvastatin	20 (40,8)	35 (31,0)	55 (34,0)
Simvastatin	13 (26,5)	23 (20,4)	36 (22,2)
Rosuvastatin	9 (18,4)	25 (22,1)	34 (21,0)
Fibrate			
Gesamt	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)
Fenofibrate	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)
Andere Lipidsenkende Therapien			
Gesamt	12 (24,5)	33 (29,2)	45 (27,8)
Ezetimib	12 (24,5)	28 (24,8)	40 (24,7)
Fischöl	1 (2,0)	4 (3,5)	5 (3,1)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Statin wird anhand der bevorzugten Bezeichnung der Statin Komponente aufgelistet. Bezeichnung nach WHODRUG Version 2013 Q2. a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 111)
	Ezetimib qd* (N = 21)	Ezetimib qd** (N = 12)	Gesamt (N = 33)	140 mg q2w (N = 37)	420 mg qm (N = 41)	Gesamt (N = 78)	
LAPLACE-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Alter (Jahre) – MW(SD)							
	62,4 (8,6)	66,0 (9,9)	63,7 (9,1)	62,3 (9,6)	64,2 (8,6)	63,3 (9,1)	63,4 (9,1)
Altersgruppen – n (%)							
< 65 Jahre	11 (52,4)	4 (33,3)	15 (45,5)	19 (51,4)	19 (46,3)	38 (48,7)	53 (47,7)
≥ 65 Jahre	10 (47,6)	8 (66,7)	18 (54,5)	18 (48,6)	22 (53,7)	40 (51,3)	58 (52,3)
BMI (kg/m²) – MW (SD)							
	29,4 (5,2)	29,1 (5,4)	29,3 (5,2)	28,3 (4,0)	28,0 (3,6)	28,2 (3,8)	28,5 (4,3)
Geschlecht– n (%)							
Männlich	16 (76,2)	7 (58,3)	23 (69,7)	30 (81,1)	27 (65,9)	57 (73,1)	80 (72,1)
Weiblich	5 (23,8)	5 (41,7)	10 (30,3)	7 (18,9)	14 (34,1)	21 (26,9)	31 (27,9)
BMI: Body Mass Index; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. * Ezetimib in Kombination mit Placebo für q2w Injektion ** Ezetimib in Kombination mit Placebo für qm Injektion							

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 111)
	Ezetimib qd* (N = 21)	Ezetimib qd** (N = 12)	Gesamt (N = 33)	140 mg q2w (N = 37)	420 mg qm (N = 41)	Gesamt (N = 78)	
LAPLACE-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Geografische Region – n (%)							
Nordamerika	4 (19,0)	5 (41,7)	9 (27,3)	12 (32,4)	17 (41,5)	29 (37,2)	38 (34,2)
Europa	16 (76,2)	4 (33,3)	20 (60,6)	25 (67,6)	20 (48,8)	45 (57,7)	65 (58,6)
Asien- Pazifik- Raum	1 (4,8)	3 (25,0)	4 (12,1)	0 (0,0)	4 (9,8)	4 (5,1)	8 (7,2)
Ethnische Herkunft – n (%)							
Indianische Abstammung ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Schwarz ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)	1 (0,9)
Pazifische Inseln ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kauka- sisch	21 (100,0)	11 (91,7)	32 (97,0)	37 (100,0)	40 (97,6)	77 (98,7)	109 (98,2)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen							
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.)							
a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.							
b: Ureinwohner aus Amerika (Indianer) oder Alaska							
c: Schwarz oder afroamerikanisch							
d: Ureinwohner aus Hawaii oder einer anderen pazifischen Insel							
* Ezetimib in Kombination mit Placebo für q2w Injektion							
** Ezetimib in Kombination mit Placebo für qm Injektion							

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 111)
	Ezetimib qd* (N = 21)	Ezetimib qd** (N = 12)	Gesamt (N = 33)	140 mg q2w (N = 37)	420 mg qm (N = 41)	Gesamt (N = 78)	
LAPLACE-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Hypertonie – n (%)							
	18 (85,7)	10 (83,3)	28 (84,8)	28 (75,7)	31 (75,6)	59 (75,6)	87 (78,4)
Raucherstatus – n (%)							
	4 (19,0)	2 (16,7)	6 (18,2)	10 (27,0)	5 (12,2)	15 (19,2)	21 (18,9)
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte – n (%)							
	5 (23,8)	1 (8,3)	6 (18,2)	6 (16,2)	16 (39,0)	22 (28,2)	28 (25,2)
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 – n (%)							
	14 (66,7)	6 (50,0)	20 (60,6)	23 (62,2)	24 (58,5)	47 (60,3)	67 (60,4)
FAS: Full-Analysis-Set; KHK: Koronare Herzerkrankung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen							
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.							
a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.							
* Ezetimib in Kombination mit Placebo für q2w Injektion							
** Ezetimib in Kombination mit Placebo für qm Injektion							

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

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

<i>Studie</i>	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 111)
	Ezetimib qd* (N = 21)	Ezetimib qd** (N = 12)	Gesamt (N = 33)	140 mg q2w (N = 37)	420 mg qm (N = 41)	Gesamt (N = 78)	
LAPLACE-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
NCEP-Risiko – n (%)							
Hoch	21 (100,0)	12 (100,0)	33 (100,0)	37 (100,0)	41 (100,0)	78 (100,0)	111 (100,0)
Moderat höher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niedrig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FAS: Full-Analysis-Set; NCEP: National Cholesterol Education Program; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen							
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.							
a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.							
* Ezetimib in Kombination mit Placebo für q2w Injektion							
** Ezetimib in Kombination mit Placebo für qm Injektion							

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 111)
	Ezetimib qd* (N = 21)	Ezetimib qd** (N = 12)	Gesamt (N = 33)	140 mg q2w (N = 37)	420 mg qm (N = 41)	Gesamt (N = 78)	
LAPLACE-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
LDL-C (mg/dl) – MW (SD)							
	101,0 (35,8)	100,0 (25,2)	100,6 (31,9)	103,0 (38,6)	101,6 (37,4)	102,3 (37,7)	101,8 (36,0)
PCSK9 (ng/ml) – MW (SD)							
	354,9 (95,8)	370,7 (130,3)	360,2 (106,5)	345,9 (111,3)	355,0 (121,6)	350,7 (116,2)	353,4 (113,1)
Lp(a) (mg/dl)^b – MW (SD)							
	31,5 (35,9)	35,4 (36,8)	32,9 (35,7)	30,7 (33,2)	37,6 (44,3)	34,3 (39,4)	33,9 (38,2)
Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn – n (%)^c							
≥ 100 mg/dl	8 (38)	6 (50)	14 (42)	14 (38)	15 (37)	29 (37)	43 (39)
< 100 mg/dl	13 (62)	6 (50)	19 (58)	23 (62)	26 (63)	49 (63)	68 (61)
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); MW: Mittelwert; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; SD: Standardabweichung; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Für Lp(a) wurden die Daten anhand des Umrechnungsfaktors von nmol/l in mg/dl wie folgt berechnet: 1 nmol/l = 0,41666666667 mg/dl.</p> <p>c: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>* Ezetimib in Kombination mit Placebo für q2w Injektion</p> <p>** Ezetimib in Kombination mit Placebo für qm Injektion</p>							

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

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 111)
	Ezetimib qd* (N = 21)	Ezetimib qd** (N = 12)	Gesamt (N = 33)	140 mg q2w (N = 37)	420 mg qm (N = 41)	Gesamt (N = 78)	
LAPLACE-2							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Glukose-Intoleranz-Status) – n (%)							
T2DM	5 (23,8)	5 (41,7)	10 (30,3)	6 (16,2)	9 (22,0)	15 (19,2)	25 (22,5)
MS	9 (42,9)	2 (16,7)	11 (33,3)	15 (40,5)	9 (22,0)	24 (30,8)	35 (31,5)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; MS: Metabolisches Syndrom; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>* Ezetimib in Kombination mit Placebo für q2w Injektion</p> <p>** Ezetimib in Kombination mit Placebo für qm Injektion</p>							

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.

Im Folgenden werden das Studiendesign sowie die Studienpopulation der Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2, die zur Darstellung des Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen werden, dargestellt.

Studie RUTHERFORD-2

Studiendesign

Bei der Studie RUTHERFORD-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Amgen Inc 2014c). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm) bei Patienten mit HeFH im Vergleich zu einer stabilen lipidsenkenden Therapie untersucht. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis der LDL-C-Konzentration beim Screening (< 160 mg/dl; ≥ 160 mg/dl) und der Ezetimib-Einnahme (ja; nein) zu Studienbeginn. Insgesamt wurden in der Studie 331 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 (Evolocumab 140 mg q2w vs. Placebo 1,0 ml q2w vs. Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo 3,0 ml qm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplan, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde, sowie mithilfe des validierten Randomisierungssystems Interactive Voice Response System (IVRS). Alle Patienten und die Prüfarzte waren zu Studienbeginn verblindet, sodass eine doppelte Verblindung im Rahmen des Studienverlaufs gewährleistet werden konnte.

Die Studie begann mit einer maximal sechswöchigen Placebo-Run-in Phase, in der einmalig eine Gabe von Placebo 3,0 ml in drei nacheinander folgenden subkutanen Injektionen mittels Fertipen stattfand, um die Verträglichkeit der Injektion an sich zu testen. Im darauffolgenden zwölfwöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten Evolocumab 140 mg q2w sc, Placebo 1,0 ml q2w sc, Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 3,0 ml qm sc (Tabelle 4-6).

Primäres Studienziel war es, die Wirksamkeit von Evolocumab gegenüber Placebo hinsichtlich der „prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf und die „mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf zu zeigen. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die „absolute Veränderung des LDL-C-Wertes“ im Vergleich zum Ausgangswert, der „Anteil an Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ und die „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren das Auftreten und die Häufigkeit von „UE“, „AESI“ und „SUE“ sowie „Therapieabbruch aufgrund von UE“.

Für die co-primären Endpunkte, die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ und die „mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“, wurden a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: LDL-C-Wert zu Studienbeginn, LDL-C-Wert beim Screening (< 160 mg/dl [$4,2$ mmol/l]; ≥ 160 mg/dl); Altersgruppe, Geschlecht, ethnische Herkunft, geographische Region, BMI, Glukose-Intoleranz-Status, Hypertonie, Raucherstatus,

Risikofaktoren für KHK, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs­geschichte, PCSK9-Level, Triglyzeride, NCEP-Hochrisiko, Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn, lipidregulierende Basistherapie und HeFH-Status.

Die Auswertung der co-primären Endpunkte erfolgte mittels des Repeated measures linear effects-Modells adjustiert für folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung / Visite. Für alle Analysen, die LDL-C-Werte betrafen, wurde ein reflexiver Algorithmus verwendet. Hierbei wurden LDL-C-Werte mittels der Friedewald-Formel errechnet. Ausgenommen waren ermittelte Werte, die einem LDL-C-Wert von < 40 mg/dl oder Triglyzeriden > 400 mg/dl entsprachen. In diesem Fall wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte bestimmt und verwendet. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden mit dem gleichen Modell analysiert. Zusätzlich wurde für den Endpunkt „Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung ≤ 70 mg/dl“ der Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewandt, welcher nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert wurde. Die p-Werte aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test werden im vorliegenden Dossier mit dem Effektmaß dargestellt und interpretiert.

Da sich die Dosierungen Evolocumab 140 mg q2w sc und 420 mg qm sc als klinisch äquivalent erwiesen, werden die entsprechenden Studienarme für die Endpunktergebnisdarstellung zusammengefasst. Dasselbe gilt für die korrespondierenden Placebo-Arme.

Studienpopulation

Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn ein / mehrere der folgenden Kriterien vor Studienbeginn vorlagen: homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH), unkontrollierte kardiale Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenfunktionsstörung, Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie. Insgesamt wurden 415 Patienten in das Screening eingeschlossen.

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert: Das Randomised-Set schloss alle randomisierten Patienten ein (N = 331). Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (N = 329). Das Completer-Analysis-Set (CAS) bildete eine Subpopulation des FAS, die Patienten einschloss, die das geplante Regime der Studienmedikation einhielten und für die Ergebnisse zu den co-primären Endpunkte vorliegen (N = 289). Das Pharmacokinetic-Analysis-Set schloss alle Patienten mit mindestens einem Ergebnis für Evolocumab oder PCSK9 ein (N = 329).

Das Durchschnittsalter in den Studienarmen unterschied sich nicht wesentlich (Tabelle 4-7). Die Anteile in den Altersgruppen-Strata < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre waren zwischen den Studienarmen mit 81,1 % vs. 82,9 % bzw. 18,9 % vs. 17,1 % (jeweils Evolocumab- vs. Placebo-Arme) vergleichbar. Lediglich im Studienarm Placebo qm war der Anteil der Patienten in der Altersgruppe < 65 Jahre mit 100 % höher als im entsprechenden Behandlungsarm mit Evolocumab 420 mg qm (80,9 %). Bezüglich der betrachteten Analysepopulation überwog der Anteil an männlichen Patienten demjenigen der weiblichen Patienten (71,5 % vs. 28,5 %). Dieses Verhältnis war jedoch in allen Studienarmen vergleichbar. Der durchschnittliche BMI-Wert lag bei 28 kg/m^2 . Die Verteilung der

ethnischen Herkunft war in den Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-8). Die meisten Patienten waren kaukasisch (90 %). Mehr als 50 % der Patienten wurden in Europa rekrutiert. Die Anzahl der Patienten mit bestehender Hypertonie unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht wesentlich (47,4 % Evolocumab-Arm vs. 51,4 % Placebo-Arm) (Tabelle 4-9). Der Anteil der Raucher lag in den Studienarmen bei 16,8 % bei Evolocumab vs. 14,3 % bei Placebo. Auch der Anteil an Patienten mit frühzeitiger KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte war homogen (65,3 % im Evolocumab-Arm vs. 62,9 % im Placebo-Arm). Das Charakteristikum Anzahl der Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 war zwischen den Studienarmen vergleichbar und lag in der betrachteten Gesamtpopulation bei 58,5 %. Bei allen Patienten aus den Placebo-Armen und den meisten Patienten aus den Evolocumab-Armen (98,9 %) war das NCEP-Risiko hoch (Tabelle 4-10). Der LDL-C-Wert zu Studienbeginn war zwischen den Studienarmen vergleichbar (154,9 mg/dl in den Placebo-Armen vs. 162,6 mg/dl in den Evolocumab-Armen) (Tabelle 4-11). Der PCSK9-Wert war in den Evolocumab-Armen leicht höher als in den Placebo-Armen (504,2 ng/ml vs. ca. 451,5 ng/ml). Der Lp(a)-Wert war in den Evolocumab-Armen im Vergleich zu den Placebo-Armen ebenfalls leicht erhöht (56,1 mg/dl vs. 39,5 mg/dl). Mit Ausnahme der Behandlungsgruppe Placebo qm lagen die LDL-C-Werte zu Studienbeginn bei allen Patienten ≥ 100 mg/dl. Der Anteil der Patienten mit T2DM sowie der Anteil der Patienten mit MS war über alle Studienarme vergleichbar (Tabelle 4-12). Die Einnahme von lipidsenkenden Arzneimitteln war über alle Studienarme vergleichbar (Tabelle 4-12). Alle Patienten nahmen Statine als Basistherapie ein. Hierbei wurde in allen Studienarmen ungefähr die Hälfte der Patienten mit Rosuvastatin behandelt. Atorvastatin wurde bei 37 % der Patienten eingesetzt. Ezetimib wurde von 76,2 % der Patienten eingenommen. Gallensäurebinder, Nikotinsäuren, Fischöl und Carnitin wurden selten eingesetzt.

Insgesamt war die Studienpopulation in der Studie RUTHERFORD-2 hinsichtlich der Verteilung von demografischen und indikationsspezifischen Eigenschaften zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Studie DESCARTES

Studiendesign

Die Studie DESCARTES ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Amgen Inc 2014a). In parallelen Gruppen wurde die Langzeitverträglichkeit von Evolocumab (420 mg qm) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie untersucht. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des LDL-C-Wertes beim initialen Screeningbesuch (≥ 75 mg/dl) zu einer von vier Basistherapien:

- keine Arzneimitteltherapie benötigt: Diät allein
- niedrigdosierte Therapie benötigt: Diät und Atorvastatin 10 mg
- hochdosierte Therapie benötigt: Diät und Atorvastatin 80 mg
- maximaldosierte Therapie benötigt: Diät und Atorvastatin 80 mg und Ezetimib 10 mg.

Insgesamt wurden 905 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm) in der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte auf

Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans mittels IVRS, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde. Alle Patienten und die Prüfarzte wurden vor Studienbeginn verblindet. Um eine doppelte Verblindung zu gewährleisten, wurde die Studie im double-dummy-Design durchgeführt.

Die Studie begann mit einer Placebo Run-in Phase, in der einmalig Placebo 6,0 ml sc in Form von sechs nacheinander folgenden Injektionen gegeben wurde. Während der vierwöchigen Lipidstabilisierungsphase erhielten die Patienten jeweils eine der vier Basistherapien. Im darauffolgenden 52-wöchigen Behandlungszeitraum bekamen Patienten Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 6,0 ml qm sc, als sechs hintereinander folgende Injektionen mit 1,0 ml-Ampullen innerhalb von 30 Minuten. Die Basistherapien wurden während dieser Studienphase weitergeführt.

Primäres Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Langzeitverträglichkeit von Evolocumab 420 mg qm gegenüber Placebo hinsichtlich der „prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche 52 unter einer lipidsenkenden Therapie zu zeigen. Weitere relevante Wirksamkeitsendpunkte waren der „Anteil an Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ nach 52 Wochen und die „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche 52. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren das Auftreten und die Häufigkeit von „UE“, „AESI“ und „SUE“ sowie „Therapieabbruch aufgrund von UE“.

Für den primären Endpunkt, die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“, wurden a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: Ultrazentrifugierter LDL-C-Wert zu Studienbeginn, Altersgruppe, Geschlecht, ethnische Herkunft, geographische Region, BMI, Glukose-Intoleranz-Status, Hypertonie, Raucherstatus, Risikofaktoren für KHK, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, PCSK9-Level, Triglyzeride, NCEP-Hochrisiko, Basistherapie.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels des Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung / Visite. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden mit dem gleichen Modell analysiert. Zusätzlich wurde für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ der Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewandt, welcher nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert wurde. Die Analysen der tertiären Wirksamkeitsendpunkte entsprachen denen des primären Endpunkts. Die p-Werte aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test werden im vorliegenden Dossier mit dem Effektmaß dargestellt und interpretiert.

Studienpopulation

Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn ein / mehrere der folgenden Kriterien vorlagen: KHK, Herzinsuffizienz, kardiale Arrhythmie, Myokardinfarkt, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie. Insgesamt wurden 2.120 Patienten in das Screening eingeschlossen.

Die Analysepopulationen sind wie folgt definiert: Das Randomised-Set schloss alle randomisierten Patienten ein (N = 905). Das FAS schloss alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (N = 901). Das CAS bildete eine Subpopulation des FAS, die Patienten einschloss, die das Regime der Studienmedikation einhielten und für die Werte für den primären Endpunkt vorlagen (N = 771). Das Effect-Durability-Analysis-Set schloss Patienten der FAS-Population ein, die die Studienmedikation wie geplant einnahmen und keine fehlenden UC LDL-C-Werte zu Studienbeginn, in Woche zwölf und Woche 52 aufwiesen (N = 767). Das Lipid-Stabilization-Analysis-Set (LSAS) umfasste alle gescreenten Patienten, die mindestens eine Dosis der Lipidstabilisierungstherapie oder eine Diät erhielten (N = 1.481).

Die demografischen Charakteristika in den zwei Studienarmen (Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm) zu Studienbeginn unterschieden sich nicht wesentlich. Das durchschnittliche Alter betrug 59,6 Jahre (Tabelle 4-14). Die Patienten waren auf die Altersstrata < 65 Jahre und \geq 65 Jahre in den Studienarmen ähnlich verteilt. In beiden Studienarmen war der Anteil der männlichen Patienten höher als der Anteil der weiblichen Patienten (61,1 % im Evolocumab-Arm vs. 61,2 % im Placebo-Arm). Der durchschnittliche BMI-Wert lag bei 29,9 kg/m². Die Verteilung der ethnischen Herkunft war ebenfalls in beiden Armen vergleichbar (Tabelle 4-15). Die meisten Patienten waren kaukasisch (79 %), gefolgt von Patienten mit anderer Ethnie (ca. 11,7 %), asiatischer Ethnie (ca. 5,6 %) und schwarzer Ethnie (3,7 %). 40,1 % aller Patienten wurden im Asien-Pazifik-Raum rekrutiert (Tabelle 4-15). Ein Drittel der Patienten wurde in Nordamerika und etwa 26,5 % aller Patienten in Europa rekrutiert. Die Anzahl der Patienten mit bestehender Hypertonie unterschied sich in den Studienarmen nicht wesentlich (

Tabelle 4-16). Der Anteil der Raucher lag in den Studienarmen im Mittel bei 13 %. Zudem war der Anteil an Patienten mit frühzeitiger KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte relativ homogen verteilt in beiden Armen (39,5 %). Der Anteil an Patienten mit Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn \geq 2 war in den Studienarmen vergleichbar (durchschnittlich 58,6 %). Alle Patienten wiesen ein hohes NCEP-Risiko auf (Tabelle 4-17). Der LDL-C-Wert zu Studienbeginn war in den unterschiedlichen Studienarmen vergleichbar (durchschnittlich 106,4 mg/dl) (Tabelle 4-18). Die Patienten besaßen zudem einen ähnlichen PCSK9-Wert von durchschnittlich 545,6 ng/ml. Der Lp(a)-Wert lag im Placebo-Arm leicht über dem Wert im Evolocumab-Arm (44,9 mg/dl vs. 52,8 mg/dl). Bezogen auf die hier betrachtete Gesamtpopulation wiesen 49 % der Patienten LDL-C-Werte zu Studienbeginn \geq 100 mg/dl und 51 % LDL-C-Werte < 100 mg/dl auf. Der Anteil der Patienten mit T2DM war in beiden Studienarmen vergleichbar (durchschnittlich 21 %). (Tabelle 4-19). Der Anteil der Patienten mit MS war im Placebo-Arm gegenüber dem Evolocumab-Arm leicht erhöht (44,9 % vs. 31,9 %). Der Anteil der Patienten mit Basistherapie war im Placebo-Arm leicht höher als im Evolocumab-Arm (87,8 % vs. 74,3 %) (Tabelle 4-20). 75,3 % der Patienten erhielten als Basistherapie Statine. In beiden Armen wurde Atorvastatin am häufigsten eingenommen. In beiden Armen nahmen durchschnittlich 24,7 % der Patienten Ezetimib ein.

Studie LAPLACE-2*Studiendesign*

Die Studie LAPLACE-2 ist eine doppelblinde, randomisierte, ezetimib- und placebokontrollierte, multizentrische Studie (Amgen Inc 2014b). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und die Verträglichkeit von Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm) in Kombination mit einer Statintherapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie untersucht. Insgesamt wurden in der Studie 1.899 Patienten in einem 2-Stufen-Zuteilungsprozess der Studienmedikation zugeteilt. Die initiale Randomisierung teilte die Patienten einer der fünf open-label Statinkohorten zu (Atorvastatin 10 mg qd oder 80 mg qd, Rosuvastatin 5 mg qd oder 40 mg qd, Simvastatin 40 mg qd). Darauffolgend wurden die Patienten verblindet der Studienmedikation zugeteilt (Evolocumab 140 mg q2w oder 420 mg qm sc; Placebo q2w oder qm sc, und / oder Placebo qd po oder Ezetimib 10 mg qd po). Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans mittels IVRS, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde. Alle Patienten und die Prüfarzte waren zu Studienbeginn verblindet worden, sodass eine doppelte Verblindung im Rahmen des Studienverlaufs gewährleistet werden konnte. Um die Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im double-dummy-Design durchgeführt. Die Patienten der Atorvastatingruppen wurden im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1:1:1 den Studienarmen zugeordnet, die Patienten der Rosuvastatin- und Simvastatinkohorten im Zuteilungsverhältnis 2:2:1:1. Aufgrund von Änderungen im Simvastatin-Label erfolgte die Randomisierung zur verblindeten Studienmedikation zusätzlich stratifiziert entsprechend der Gabe bestimmter Begleitmedikationen (jegliche Verapamil oder Diltiazem vs. Amlodipin, Amiodaron oder Ranolazin alleine vs. keine).

Die Studie begann mit einer Placebo Run-in Phase beim Screening, in der einmalig Placebo 3,0 ml sc in Form von drei nacheinander folgenden Injektionen mittels Fertipen gegeben wurde. Im darauffolgenden zwölfwöchigen Behandlungszeitraum erhielten die Patienten entweder

- Evolocumab 140 mg q2w sc oder Placebo 1,0 ml sc in Kombination mit Ezetimib oder Placebo qd po oder
- Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 3,0 ml sc in Kombination mit Ezetimib oder Placebo po qd oder
- Evolocumab 140 mg q2w sc oder Placebo 1,0 ml sc oder
- Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 3,0 ml sc.

Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und der Verträglichkeit von Evolocumab in Kombination mit einer Basisstatintherapie hinsichtlich der „prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf und der „mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie. Weitere relevante Endpunkte waren „Veränderungen des LDL-C-Wertes“, der „Anteil von

Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ und die „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren das Auftreten und die Häufigkeit von „UE“, „AESI“ und „SUE“ sowie „Therapieabbruch aufgrund von UE“.

Für die co-primären Endpunkte, die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ und die „mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“, wurden a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: LDL-C-Wert zu Studienbeginn, Altersgruppe, Geschlecht, ethnische Herkunft, geographische Region, BMI, Glukose-Intoleranz-Status, Hypertonie, Raucherstatus, Anzahl der Risikofaktoren für KHK, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, PCSK9-Level, Triglyzeride, NCEP-Hochrisiko, Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts, Simvastatin-kontraindizierte Therapie.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels des Repeated measures linear effects-Modell innerhalb jeder Statin-Dosierung und Dosierungsfrequenz (q2w oder qm) adjustiert für folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung / Visite. Für alle Analysen, die LDL-C-Werte betrafen, wurde ein reflexiver Algorithmus verwendet. Hierbei wurden LDL-C-Werte mittels der Friedewald-Formel errechnet. Ausgenommen waren ermittelte Werte, die einem LDL-C-Wert von < 40 mg/dl oder Triglyzeriden > 400 mg/dl entsprachen. In diesem Fall wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte bestimmt und verwendet. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden mit dem gleichen Modell analysiert. Zur Analyse des „Anteils an Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren. Das Testen wurde mithilfe eines Union-intersection-Tests durchgeführt. Zusätzlich wurden Analysen der Endpunkte zu den LDL-C-Zielwerten innerhalb der Dosierungsfrequenzen für die Basistherapie mit Atorvastatin 10 mg oder 80 mg zusammengefasst. Die p-Werte aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test werden im vorliegenden Dossier mit dem Effektmaß dargestellt und interpretiert.

Da sich die Dosierungen Evolocumab 140 mg q2w sc und Evolocumab 420 mg qm sc als klinisch äquivalent erwiesen, werden die entsprechenden Studienarme für die Endpunktergebnisdarstellung zusammengefasst.

Studienpopulation

Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn einer / mehrere der folgenden Kriterien vor Studienbeginn vorlagen: Statinunverträglichkeit, Muskelerkrankungen, kardiale Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenfunktionsstörung, Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung, tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie.

Insgesamt wurden 3.591 Patienten im Screening eingeschlossen.

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert: Das Randomised-Set schloss alle randomisierten Patienten ein (N = 1.899). Das FAS schloss alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 1.896). Das CAS bildete eine Subpopulation des FAS, die Patienten einschloss, die das Regime der Studienmedikation einhielten und für die Werte für den co-primären Endpunkt vorlagen (N = 1.607). Das LSAS enthielt alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Statins erhielten (N = 2.052). Das Pharmacokinetic-Analysis-Set schloss alle Patienten mit mindestens einem Ergebnis für Evolocumab oder PCSK9 ein (N = 1.894).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden auf die Charakterisierung der Studienpopulation aller 24 Studienarme verzichtet. Es werden lediglich die Charakteristika der für dieses Dossier relevanten Arme, d. h. der direkte Vergleich zwischen Evolocumab und Ezetimib in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis, aufgeführt. Das durchschnittliche Alter lag bei 63,4 Jahren und unterschied sich nicht wesentlich in den Studienarmen (Tabelle 4-21). Der Anteil der männlichen Patienten war in allen Studienarmen höher als der Anteil der weiblichen Patienten (durchschnittlich 72,1 % vs. 27,9 %). Der durchschnittliche BMI-Wert lag bei ca. 29 kg/m². Die Anteile in den Altersstrata < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Studienarmen (durchschnittlich 47,7 % und 52,3 %). Die Verteilung der ethnischen Herkunft war in den Studienarmen größtenteils vergleichbar (Tabelle 4-22). Die meisten Patienten waren kaukasisch (98,2 %). Die Patienten wurden zu 58,6 % in Europa, 34,2 % in Nordamerika und 7,2 % im Asien-Pazifik-Raum rekrutiert (Tabelle 4-22). Die Anzahl der Patienten mit einer Hypertonie war in den Ezetimib-Armen leicht höher als in den Evolocumab-Armen (84,8 % vs. 75,6 %) (Tabelle 4-23). Der Anteil der Raucher lag im Behandlungsarm Evolocumab 140 mg qm leicht über den anderen Studienarmen (27 % vs. durchschnittlich 18,9 %). Der Anteil an Patienten mit frühzeitiger KHK in der familiären Erkrankungs geschichte war im Behandlungsarm Evolocumab 420 mg qm im Durchschnitt höher als in den anderen Behandlungsarmen (39 % vs. 25,2 %). Der Anteil an Patienten mit Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn ≥ 2 war über alle Arme vergleichbar (durchschnittlich 60,4 %). Das NCEP-Risiko war bei allen Patienten in allen Studienarmen hoch (Tabelle 4-24). Der LDL-C-Wert zu Studienbeginn war in den unterschiedlichen Studienarmen vergleichbar (durchschnittlich 101,8 mg/dl) (Tabelle 4-25). Die Patienten wiesen zudem einen ähnlichen PCSK9-Wert von 353,4 ng/ml sowie einen Lp(a)-Wert von 33,9 mg/dl auf. Der Anteil der Patienten mit T2DM lag im Behandlungsarm Ezetimib qd + Placebo qm höher als in den anderen Studienarmen (41,7 % vs. durchschnittlich 22,5 %) (Tabelle 4-26). Der Anteil der Kohorte mit einem MS lag in den Behandlungsarmen Ezetimib qd + Placebo q2w und Evolocumab 140 mg q2w höher als in den anderen beiden Armen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Sie wurden in Deutschland und anderen westlichen Industriestaaten durchgeführt. Hinsichtlich demografischer und ethnischer Eigenschaften sind die Studienpopulationen mit denen der deutschen Gesamtpopulation vergleichbar. Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich sicherzustellen, wurden Patienten, die entsprechend der deutschen Arzneimittelrichtlinie nicht für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie in Frage kommen (globales 10-Jahres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ≤ 20 %) aus den präsentierten Analysen zu den dargestellten Endpunkten ausgeschlossen (G-BA 2015c). Des Weiteren wurde zusätzlich zu der a priori geplanten Responder-Analyse mit dem LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl eine weitere Analyse mit dem LDL-C-Zielwert der AkdÄ-Leitlinie für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten < 100 mg/dl durchgeführt.

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 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RUTHERFORD-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DESCARTES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAPLACE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 sind randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studien. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans und des zentralen validierten Systems IVRS. Die randomisierte Phase der Studien wurde doppelblind durchgeführt, d. h. Untersucher und Patient waren verblindet. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenteilung stratifiziert. Die Studienmedikation, aktive Wirkstoffe und Placebo hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung. Die Verabreichung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzuschätzen.

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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Veränderung des LDL-C-Wertes	Veränderung des Lp(a)-Wertes	UE	SUE	Studienabbrüche aufgrund von UE
RUTHERFORD-2	ja	ja	ja	ja	ja
DESCARTES	ja	ja	ja	ja	ja
LAPLACE-2	ja	ja	ja	ja	ja

C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

Ergebnisse der ITT-Analyse

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

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunktes in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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 Veränderung des LDL-C-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Veränderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
RUTHERFORD-2	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (co-primärer Endpunkt). FAS-Population ¹ . Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen. FAS-Population ¹ . Anteil der Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen. FAS-Population ¹ .
DESCARTES	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 (primärer Endpunkt). FAS-Population ¹ . Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen. FAS-Population ¹ . Anteil der Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen. Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (> 100 mg/dl).
LAPLACE-2	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (co-primärer Endpunkt). FAS-Population ¹ . Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen. FAS-Population ¹ . Anteil der Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen. Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (≥ 100 mg/dl).
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)	
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: Low density lipoprotein; q2w: Alle zwei Wochen; qm: Einmal monatlich	
1: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.	

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

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RUTHERFORD-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DESCARTES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAPLACE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie RUTHERFORD-2

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche zwei, acht, zehn und zwölf entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf war als co-primärer Endpunkt definiert. Für den co-primären Endpunkt wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte erhoben. Dabei wurde zunächst VLDL-C durch Ultrazentrifugation von den anderen Lipoproteinen getrennt. Anschließend konnte das LDL-C anhand der Cholesterinmenge abzüglich des HDL-C bestimmt werden.

Die Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ war a priori im Studienbericht definiert und entspricht der Empfehlung der aktuellen europäischen ESC / EAS-Leitlinie (Reiner et al. 2011). Der LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl war gemäß der Therapieleitlinie zu Fettstoffwechselstörungen der AkdÄ definiert (AkdÄ 2012). Die Bewertung der Responder-Analysen wurde anhand eines adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Testes durchgeführt.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Lediglich die Dosishäufigkeit (q2w, qm) war bekannt. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend an der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie DESCARTES

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche zwölf, 13, 24, 36, 37 und 53 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 war als primärer Endpunkt definiert. Für den primären Endpunkt wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte erhoben. Dabei wurde zunächst VLDL-C durch Ultrazentrifugation von den anderen Lipoproteinen getrennt. Anschließend konnte das LDL-C anhand der Cholesterinmenge abzüglich des HDL-C bestimmt werden.

Die Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl“ war a priori im Studienbericht definiert und entspricht der Empfehlung der aktuellen europäischen ESC / EAS-Leitlinie (Reiner et al. 2011). Der LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl war gemäß der Therapieleitlinie zu Fettstoffwechselstörungen der AkdÄ definiert (AkdÄ 2012). Die Bewertung der Responder-Analysen wurde anhand eines adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Testes durchgeführt.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip an der FAS-Population in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. In die post hoc definierte Responder-Analyse mit der Zielwerverreichung eines LDL-C-Wertes < 100 mg/dl wurden allerdings nur Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (< 100 mg/dl) eingeschlossen. Demnach konnte das ITT-Prinzip hier nicht gewahrt werden und das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 100 mg/dl“ nach 52 Wochen ist als hoch einzustufen. Für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ insgesamt kann jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie LAPLACE-2

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche zwei, acht, zehn und zwölf entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf war als co-primärer Endpunkt definiert. Für den co-primären Endpunkt wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte erhoben. Dabei wurde zunächst VLDL-C durch Ultrazentrifugation von den anderen Lipoproteinen getrennt. Anschließend konnte das LDL-C anhand der Cholesterinmenge abzüglich des HDL-C bestimmt werden.

Die Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl“ war a priori im Studienbericht definiert und entspricht der aktuellen Empfehlung der europäischen ESC / EAS-Leitlinie (Reiner et al. 2011). Der LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl war gemäß der Therapieleitlinie zu Fettstoffwechselstörungen der AkdÄ definiert (AkdÄ 2012). Die Bewertung der Responder-Analysen wurde anhand eines adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Testes durchgeführt.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfer) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Lediglich die Dosishäufigkeit (q2w, qm) war bekannt. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend an der FAS-Population umgesetzt. In die post hoc definierte Responder-Analyse mit der Zielwerterreichung eines LDL-C-Wertes < 100 mg/dl wurden allerdings nur Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (< 100 mg/dl) eingeschlossen. Demnach konnte das ITT-Prinzip hier nicht gewahrt werden und das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zielwerterreichung eines LDL-C-Wertes < 100 mg/dl ist als hoch einzustufen. Für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes insgesamt kann jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) und von Studienbeginn bis Woche 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo				Evolocumab				Evolocumab vs. Placebo		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
RUTHERFORD-2											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	109	151,3 (39,4)	154,1 (52,2)	1,79 (2,09)	220	157,5 (47,4)	66,4 (40,5)	-58,51 (1,46)	-60,30 [-65,24; -55,36]	2,51	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	35	154,9 (42,5)	155,4 (57,1)	1,67 (3,53)	95	162,6 (55,6)	67,0 (42,8)	-58,33 (2,19)	-60,00 [-67,82; -52,17]]	3,95	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	34	147,0 (31,8)	143,6 (40,3)	0,70 (3,56)	95	161,4 (54,1)	66,9 (42,7)	-58,38 (2,18)	-59,08 [-66,95; -51,20]	3,97	< 0,001
DESCARTES											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	302	104,0 (21,6)	107,9 (30,3)	6,83 (1,75)	599	104,2 (22,1)	50,9 (32,0)	-50,14 (1,24)	-56,97 [-61,08; -52,85]	2,10	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	49	109,5 (29,9)	112,3 (37,6)	3,53 (4,15)	113	105,0 (27,0)	52,6 (37,4)	-51,31 (2,83)	-54,84 [-64,39; -45,30]	4,83	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	50	112,0 (31,2)	110,8 (40,1)	2,04 (4,36)	108	105,7 (27,4)	53,7 (37,7)	-50,25 (3,08)	-52,29 [-62,32; -42,25]	5,08	< 0,001

Studie	Placebo				Evolocumab				Evolocumab vs. Placebo		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.</p> <p>Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation; Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.</p> <p>b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Placebo in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.</p> <p>c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>											

Tabelle 4-32: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib				Evolocumab				Evolocumab vs. Ezetimib		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
LAPLACE-2											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	221	109,4 (37,3)	88,6 (46,5)	-18,01 (1,70)	1117	109,7 (42,3)	43,9 (30,4)	-59,20 (0,71)	-41,19 [-44,80; -37,59]	1,84	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	33	100,6 (31,9)	93,3 (90,0)	-19,29 (6,27)	78	102,3 (37,7)	40,9 (25,4)	-61,52 (4,49)	-42,23 [-56,08; -28,38]	6,98	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	33	100,2 (32,5)	92,7 (92,2)	-21,06 (6,54)	79	103,7 (40,4)	42,3 (26,5)	-60,61 (4,75)	-39,55 [-53,83; -25,27]	7,20	< 0,001

C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation

N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.

a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.

b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz zu Ezetimib in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.

c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und nach 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c														
	109	2 (1,8%)	220	136 (61,8%)	86,62	0,73	[20,83; 360,15]	33,69	0,70	[8,50; 133,52]	60,0*	3,5	[53,1; 66,9]	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	35	0 (0,0%)	95	56 (58,9%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	58,9*	5,0	[49,1; 68,8]	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b (Sensitivitätsanalyse)														
	34	0 (0,0%)	95	56 (58,9%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	58,9*	5,0	[49,1; 68,8]	< 0,001
DESCARTES														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c														
	302	17 (5,6%)	599	446 (74,5%)	48,87	0,27	[28,98; 82,42]	13,23	0,24	[8,32; 21,04]	68,8*	2,2	[64,5; 73,2]	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	49	2 (4,1%)	113	76 (67,3%)	48,27	0,75	[11,11; 209,65]	16,48	0,70	[4,21; 64,42]	63,2*	5,2	[52,9; 73,4]	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b (Sensitivitätsanalyse)														
	50	3 (6,0%)	108	72 (66,7%)	31,32	0,63	[9,12; 107,52]	11,11	0,56	[3,68; 33,55]	60,7*	5,6	[49,6; 71,7]	< 0,001

		Evolocumab vs. Placebo													
		Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
Studie	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation															
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.															
Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation; Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.															
a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.															
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.															
* Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c														
	221	76 (34,4%)	1117	917 (82,1%)	8,75	0,16	[6,37; 12,01]	2,39	0,09	[1,99; 2,87]	47,7*	3,4	[41,1; 54,4]	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	33	17 (51,5%)	78	62 (79,5%)	3,65	0,45	[1,52; 8,76]	1,54	0,18	[1,09; 2,19]	28,0*	9,8	[8,7; 47,2]	0,003
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b (Sensitivitätsanalyse)														
	33	17 (51,5%)	79	62 (78,5%)	3,43	0,44	[1,44; 8,18]	1,52	0,18	[1,07; 2,16]	27,0*	9,9	[7,7; 46,3]	0,005

C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation

N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.

a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.

b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.

* Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und nach 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	109	8 (7,3%)	220	180 (81,8%)	56,81	0,41	[25,60; 126,07]	11,15	0,34	[5,70; 21,78]	74,5*	3,6	[67,4; 81,5]	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	34	2 (5,9%)	95	76 (80,0%)	63,98	0,77	[14,07; 290,84]	13,60	0,69	[3,53; 52,37]	74,1*	5,8	[62,8; 85,4]	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b (Sensitivitätsanalyse)														
	33	2 (6,1%)	95	77 (81,1%)	66,29	0,78	[14,51; 302,81]	13,37	0,69	[3,48; 51,42]	75,0*	5,8	[63,7; 86,3]	< 0,001
DESCARTES														
Gesamte Studienpopulation – Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (< 100 mg/dl)														
	302	124 (41,1%)	599	502 (83,8%)	7,43	0,16	[5,42; 10,19]	2,04	0,07	[1,78; 2,35]	42,7*	3,2	[36,5; 49,0]	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention und unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (> 100 mg/dl)														
	25	6 (24,0%)	54	36 (66,7%)	6,33	0,55	[2,15; 18,62]	2,78	0,37	[1,35; 5,72]	42,7*	10,7	[21,7; 63,6]	0,002
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention und unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (> 100 mg/dl) (Sensitivitätsanalyse)														
	27	7 (25,9%)	54	36 (66,7%)	5,71	0,53	[2,04; 16,01]	2,57	0,34	[1,32; 5,00]	40,7*	10,6	[20,0; 61,5]	0,003

														Evolocumab vs. Placebo		
<u>Placebo</u>		<u>Evolocumab</u>		<u>Odds Ratio</u>			<u>Relatives Risiko</u>			<u>Absolute Risikoreduktion (%)</u>			p-Wert^a			
Inzidenz	Inzidenz	Pt	Pt	Est	SE	[95 %-KI]	Pt	Est	SE	[95 %-KI]	Pt	SE		[95 %-KI]		
<i>Studie</i>	N	n (%)	N	n (%)	Est	SE	[95 %-KI]	Est	SE	[95 %-KI]	Est	SE	[95 %-KI]			
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.</p> <p>Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation; Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>																

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (≥ 100 mg/dl)														
	221	150 (67,9%)	1117	986 (88,3%)	3,56	0,17	[2,55; 4,99]	1,30	0,05	[1,18; 1,43]	20,4*	3,3	[14,0; 26,8]	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention und unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (≥ 100 mg/dl)														
	14	7 (50,0%)	29	24 (82,8%)	4,80	0,73	[1,16; 19,92]	1,66	0,28	[0,96; 2,87]	32,8*	15,1	[3,2; 62,3]	0,016
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention und unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (≥ 100 mg/dl) (Sensitivitätsanalyse)														
	14	7 (50,0%)	30	24 (80,0%)	4,00	0,70	[1,01; 15,86]	1,60	0,28	[0,92; 2,78]	30,0*	15,2	[0,2; 59,8]	0,047
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation														
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.														
a Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Für die Responder-Analyse Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl der Studien DESCARTES und LAPLACE-2 wurde nicht die ITT-Population (FAS-Population), sondern eine Population bestehend aus Patienten mit unkontrolliertem LDL-C-Wert zu Studienbeginn (≥ 100 mg/dl) herangezogen.

Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurden anhand des Framingham-Scores definiert (D'Agostino et al. 2008) und die patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der definierten Patientenpopulation berechnet. Da die deutschen Leitlinien die Verwendung von Instrumenten empfehlen, die auf epidemiologischen Daten des Herkunftslandes des Patienten beruhen (AkdÄ 2012), wird für Deutschland der PROCAM-Algorithmus empfohlen (Assmann et al. 2002; Assmann et al. 2007). Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse zwischen der Hochrisikopatientenpopulation auf Basis der Definition des Framingham- and des PROCAM-Scores wird eine Sensitivitätsanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Dies gilt gleichermaßen für alle folgenden Endpunkte.

Studie RUTHERFORD-2

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Placebo, von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -60,0 % (3,95 %), 95 %-KI [-67,82 %; -52,17 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-31). Die statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Wertes wurde von der Responder-Analyse „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl“ nach zwölf Wochen bestätigt. Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (ARR 58,9 % (5,0 %), 95 %-KI [49,1 %; 68,8 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 13,6 (0,69), 95 %-KI [3,53; 52,37], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-35).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bei Hochrisikopatienten auf Basis des PROCAM-Scores sind konsistent zu den Ergebnissen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score. Von Studienbeginn bis Woche zwölf resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten nach PROCAM im Vergleich zu Placebo (adj. MWD -59,08 % (3,97 %), 95 %-KI [-66,95 %; -51,20 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-31). Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (ARR 58,9 % (5,0 %), 95 %-KI [49,1 %; 68,8 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 13,37 (0,69), 95 %-KI [3,48; 51,42], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-35).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergeben sich konsistente Ergebnisse gegenüber den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Die Therapie mit Evolocumab resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Placebo von Studienbeginn bis Woche zwölf

(adj. MWD -60,3 % (2,51 %), 95 %-KI [-65,24 %; -55,63 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-31). Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (RR 33,69 (0,70), 95 %-KI [8,50; 133,52], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 11,15 (0,34), 95 %-KI [5,70; 21,78], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-35).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels PROCAM-Score sowie die Betrachtung der gesamten Studienpopulation der RUTHERFORD-2-Studie stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ in allen drei Varianten: prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf, Zielwerterreichung von LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl.

Studie DESCARTES

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Placebo, von Studienbeginn bis Woche 52 (adj MWD -54,84 % (4,83 %), 95 %-KI [-64,39 %; -45,30 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-31). Die statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Wertes wurde von der Responder-Analyse „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl“ nach 52 Wochen bestätigt. Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (RR 16,48 (0,70), 95 %-KI [4,21; 64,42], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 2,78 (0,37), 95 %-KI [1,35; 5,72], p-Wert = 0,002) (Tabelle 4-35).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bei Hochrisikopatienten auf Basis des PROCAM-Scores sind konsistent zu den Ergebnissen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score. Von Studienbeginn bis Woche 52 resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten nach PROCAM im Vergleich zu Placebo (adj. MWD -52,29 % (5,08 %), 95 %-KI [-62,32 %; -42,25 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-31). Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (RR 11,11 (0,56), 95 %-KI [3,68; 33,55], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 2,57 (0,34), 95 %-KI [1,32; 5,00], p-Wert = 0,003) (Tabelle 4-35).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergeben sich konsistente Ergebnisse gegenüber den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Die Therapie mit Evolocumab resultierte in einer statistisch signifikanten prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Placebo, von Studienbeginn bis Woche zwölf und von Studienbeginn bis Woche 52 (adj. MWD -56,97 % (2,10 %), 95 %-KI [-

61,08 %; -52,85 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-31). Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (RR 13,23 (0,24), 95 %-KI [8,32; 21,04], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 2,04 (0,07), 95 %-KI [1,78; 2,35], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-35).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels PROCAM-Score sowie die Betrachtung der gesamten Studienpopulation stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ in allen drei Varianten: Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 52, Anteil Patienten mit Zielwerterreichung von LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl.

Studie LAPLACE-2

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Ezetimib, von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -42,23 % (6,98 %), 95 %-KI [-56,08 %; -28,38 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-32). Die statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Wertes wurde von der Responder-Analyse „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl“ nach zwölf Wochen bestätigt. Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Ezetimib-Arm (RR 1,54 (0,18), 95 %-KI [1,09; 2,19], p-Wert = 0,003) (Tabelle 4-34). Das Ergebnis ist durch Stratifizierung konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 1,66 (0,28), 95 %-KI [0,96; 2,87], p-Wert = 0,016) (Tabelle 4-36).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bei Hochrisikopatienten nach PROCAM sind konsistent zu den Ergebnissen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score. Von Studienbeginn bis Woche zwölf resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten nach PROCAM im Vergleich zu Ezetimib (adj. MWD -39,55 % (7,20 %), 95 %-KI [-53,83 %; -25,27 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-32). Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Ezetimib-Arm (RR 1,52 (0,18), 95 %-KI [1,07; 2,16], p-Wert = 0,005) (Tabelle 4-34). Das Ergebnis ist durch Stratifizierung konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 1,60 (0,28), 95 %-KI [0,92; 2,78], p-Wert = 0,047) (Tabelle 4-36).

Auch bei Betrachtung der Gesamtpopulation ergeben sich konsistente Ergebnisse gegenüber den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Die Therapie mit Evolocumab resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-Wertes im Vergleich zu Ezetimib von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -41,19 % (1,84 %), 95 %-KI [-44,80 %; -37,59 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-32).

Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm durch Stratifizierung statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert im Vergleich zu Patienten im Ezetimib-Arm (RR 2,39 (0,09), 95 %-KI [1,99; 2,87], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-34). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 1,30 (0,05), 95 %-KI [1,18; 1,43], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-36).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels PROCAM-Score sowie die Betrachtung der gesamten Studienpopulation stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ in allen drei Varianten: prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf, Zielwerterreichung von < 70 mg/dl und < 100 mg/dl.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Veränderung des Lp(a)-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung der Veränderung des Lp(a)-Wertes

Studie	Operationalisierung
RUTHERFORD-2	Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (co-sekundärer Endpunkt). FAS-Population ¹ .
DESCARTES	Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 (sekundärer Endpunkt). FAS-Population ¹ .
LAPLACE-2	Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (co-sekundärer Endpunkt). FAS-Population ¹ .
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)	
FAS: Full-Analysis-Set; Lp(a): Lipoprotein(a); q2w: Alle zwei Wochen; qm: Einmal monatlich	
1: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Lp(a)-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RUTHERFORD-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DESCARTES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAPLACE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie RUTHERFORD-2

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten an Tag 1 und in Woche zehn und zwölf entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Lp(a)-Konzentration im Blut wurde mithilfe eines fotometrischen Messverfahrens durch eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem Lp(a) und dem anti-Lp(a)-Antikörper in der Probe quantitativ ermittelt (Medpace Reference Laboratories 2011). Die prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf war als

co-sekundärer Endpunkt definiert. Die Analysen wurden anhand der FAS-Population durchgeführt. Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfer) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Lediglich die Dosishäufigkeit (q2w, qm) war bekannt. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie DESCARTES

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 24 und 52 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Lp(a)-Konzentration im Blut wurde mithilfe eines fotometrischen Messverfahrens durch eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem Lp(a) und des anti-Lp(a)-Antikörpers in der Probe quantitativ ermittelt (Medpace Reference Laboratories 2011). Die prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 war als sekundärer Endpunkt definiert. Die Analysen wurden anhand der FAS-Population durchgeführt. Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfer) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie LAPLACE-2

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten an Tag 1 und in Woche zehn und zwölf entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Lp(a)-Konzentration im Blut wurde mithilfe eines fotometrischen Messverfahrens durch eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem Lp(a) und des anti-Lp(a)-Antikörpers in der Probe quantitativ ermittelt (Medpace Reference Laboratories 2011). Die prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf war als co-sekundärer Endpunkt definiert. Die Analysen wurden anhand der FAS-Population durchgeführt. Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfer) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Lediglich die Dosishäufigkeit (q2w, qm) war bekannt. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) und von Studienbeginn bis Woche 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo				Evolocumab				Evolocumab vs. Placebo		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
RUTHERFORD-2											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	109	109,9 (110,0)	112,7 (107,7)	7,66 (2,27)	220	120,2 (126,5)	103,4 (122,3)	-22,23 (1,58)	-29,90 [-35,20; -24,59]	2,70	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	35	94,7 (107,1)	90,4 (115,5)	9,88 (4,64)	95	134,6 (142,8)	119,0 (144,6)	-23,20 (2,85)	-33,08 [-43,13; -23,03]	5,08	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	34	91,0 (107,3)	87,6 (116,4)	12,11 (4,73)	95	134,7 (142,7)	119,4 (144,3)	-22,68 (2,87)	-34,78 [-45,04; -24,53]	5,18	< 0,001
DESCARTES											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	302	89,3 (108,6)	83,4 (103,2)	-5,37 (1,62)	599	84,0 (98,5)	63,7 (85,5)	-27,72 (1,19)	-22,35 [-26,15; -18,55]	1,94	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	49	126,6 (134,4)	119,3 (128,9)	-4,55 (3,60)	113	107,8 (122,3)	85,9 (100,4)	-25,15 (2,50)	-20,60 [-28,51; -12,69]	4,00	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	50	123,4 (134,2)	118,4 (129,2)	-6,25 (3,67)	108	109,7 (123,0)	86,9 (100,9)	-25,62 (2,69)	-19,37 [-27,33; -11,42]	4,02	< 0,001

Studie	Placebo			Evolocumab			Evolocumab vs. Placebo				
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.</p> <p>Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation; Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.</p> <p>b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Placebo in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.</p> <p>c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>											

Tabelle 4-40: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib				Evolocumab				Evolocumab vs. Ezetimib		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
LAPLACE-2											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	221	92,1 (104,2)	96,1 (103,9)	6,99 (1,90)	1117	91,0 (112,5)	71,2 (92,9)	-24,00 (0,75)	-30,99 [-35,01, -26,98]	2,05	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	33	79,0 (85,6)	88,4 (92,1)	14,49 (5,59)	78	82,4 (94,5)	63,9 (79,1)	-24,35 (4,48)	-38,84 [-49,98; -27,70]	5,62	< 0,001
Patienten mit PROCAM Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	33	73,6 (84,6)	84,2 (92,0)	11,90 (5,94)	79	81,6 (94,1)	63,1 (78,8)	-25,56 (4,98)	-37,46 [-49,09; -25,84]	5,86	< 0,001
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Lp(a): Lipoprotein(a); LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler											
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.											
a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.											
b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Ezetimib in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.											
c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.											

Studie RUTHERFORD-2

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Placebo, von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -33,08 % (5,08 %), 95 %-KI [-43,13 %; -23,03 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bei Hochrisikopatienten nach PROCAM sind konsistent zu den Ergebnissen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score. Von Studienbeginn bis Woche zwölf resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten nach PROCAM im Vergleich zu Placebo (adj. MWD -34,78 % (5,18 %), 95 %-KI [-45,04 %; -24,53 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergeben sich konsistente Ergebnisse gegenüber den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Die Therapie mit Evolocumab resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Placebo von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -29,90 % (2,70 %), 95 %-KI [-35,20 %; -24,59 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten nach PROCAM sowie bei Betrachtung der Gesamtpopulation stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“, da sich bei beiden keine relevanten Unterschiede gegenüber der Auswertung mittels Framingham-Score ergaben.

Studie DESCARTES

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Placebo von Studienbeginn bis Woche 52 (adj. MWD -20,60 % (4,00 %), 95 %-KI [-28,51 %; -12,69 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bei Hochrisikopatienten nach PROCAM sind konsistent zu den Ergebnissen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score. Von Studienbeginn bis Woche 52 resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten nach PROCAM im Vergleich zu Placebo (adj. MWD -19,37 % (4,02 %), 95 %-KI [-27,33 %; -11,42 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergeben sich konsistente Ergebnisse gegenüber den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Die Therapie mit Evolocumab resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Placebo von Studienbeginn bis Woche 52 (adj. MWD -22,35 % (1,94 %), 95 %-KI [-26,15 %; -18,55 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten nach PROCAM sowie bei Betrachtung der Gesamtpopulation stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“, da sich bei beiden keine relevanten Unterschiede gegenüber der Auswertung mittels Framingham-Score ergaben.

Studie LAPLACE-2

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Ezetimib (in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis) von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -38,84 % (5,62 %), 95 %-KI [-49,98 %; -27,70 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-40).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bei Hochrisikopatienten nach PROCAM sind konsistent zu den Ergebnissen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score. Von Studienbeginn bis Woche zwölf resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten nach PROCAM im Vergleich zu Ezetimib (adj. MWD -37,46 % (5,86 %), 95 %-KI [-49,09 %; -25,84 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-40).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergeben sich konsistente Ergebnisse gegenüber den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Die Therapie mit Evolocumab resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Ezetimib von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -30,99 % (2,05 %), 95 %-KI [-35,01 %; -26,98 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-40).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten nach PROCAM sowie die Betrachtung der Gesamtpopulation stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“, da sich bei beiden keine relevanten Unterschiede gegenüber der Auswertung mittels Framingham-Score ergaben.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
RUTHERFORD-2	<p>Unerwünschte Ereignisse: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse: Anteil Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetesbezogenen UE • Hepatitis C bezogenen Ereignissen • Hypersensitivitäts-Ereignissen • UE an Einstichstelle • muskelbezogenen UE • Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen <p>über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
DESCARTES	<p>Unerwünschte Ereignisse: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten während 52 Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse: Anteil Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetesbezogenen UE • Hepatitis C bezogenen Ereignisse • Hypersensitivitäts-Ereignissen • UE an Einstichstelle • muskelbezogenen UE • Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen <p>während 52 Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
LAPLACE-2	<p>Unerwünschte Ereignisse: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse: Anteil Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetesbezogenen UE • Hepatitis C bezogenen Ereignisse • Hypersensitivitäts-Ereignissen • UE an Einstichstelle • muskelbezogenen UE • Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen <p>über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem</p>

Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)
FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis 1: FAS-Population - Actual treatment: alle randomisierten Patienten, es sei denn deren Behandlung entsprach während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema. Dann erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RUTHERFORD-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DESCARTES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAPLACE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie RUTHERFORD-2

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit UE über zwölf Wochen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Der Prüfarzt war dafür verantwortlich sicherzustellen, dass alle UE entsprechend in den Krankenakten der Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung verschlimmerten. Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das “Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.1” verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert.

UE von indikationsspezifischem Interesse werden an dieser Stelle als UE bezeichnet, wenn sie eine besondere Wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische Bedeutung aufweisen und a priori definiert wurden. Als UE von indikationsspezifischem Interesse werden

- diabetesbezogene UE
- Hepatitis C bezogene Ereignisse
- Hypersensitivitäts-Ereignisse
- UE an der Einstichstelle
- muskelbezogene UE
- Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

betrachtet und als Anteile der Patienten mit aufgetretenen UE von indikationsspezifischem Interesse über zwölf Wochen dargestellt. Welche Indikationen den einzelnen Untergruppen zugeordnet werden, können im Anhang 16.1.13.1 nachvollzogen werden.

Alle UE wurden anhand der randomisierten Patienten in der FAS-Population ausgewertet, es sei denn, die Behandlung entsprach während der Studie nicht mehr der randomisierten Gruppe, in diesem Fall wurde entsprechend der zugeordneten Behandlung ausgewertet.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie DESCARTES

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit UE über 52 Wochen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Der Prüfarzt war dafür verantwortlich sicherzustellen, dass alle UE entsprechend in den Krankenakten der Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung verschlimmerten. Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert.

UE von indikationsspezifischem Interesse werden an dieser Stelle als UE bezeichnet, wenn sie eine besondere Wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische Bedeutung aufweisen und a priori definiert wurden. Als UE von indikationsspezifischem Interesse werden

- diabetesbezogene UE

- Hepatitis C bezogene Ereignisse
- Hypersensitivitäts-Ereignisse
- UE an der Einstichstelle
- muskelbezogene UE
- Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

betrachtet und als Anteile der Patienten mit aufgetretenen UE von indikationsspezifischem Interesse während 52 Wochen dargestellt. Welche Indikationen den einzelnen Untergruppen zugeordnet werden, können im Anhang 16.1.13.1 nachvollzogen werden.

Alle UE wurden anhand der randomisierten Patienten in der FAS-Population ausgewertet, es sei denn, die Behandlung entsprach während der Studie nicht mehr der randomisierten Gruppe, in diesem Fall wurde entsprechend der zugeordneten Behandlung ausgewertet.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. . Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie LAPLACE-2

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit UE über zwölf Wochen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Der Prüfarzt war dafür verantwortlich sicherzustellen, dass alle UE entsprechend in den Krankenakten der Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung verschlimmerten. Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert.

UE von indikationsspezifischem Interesse werden an dieser Stelle als UE bezeichnet, wenn sie eine besondere Wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische Bedeutung aufweisen und a priori definiert wurden. Als UE von indikationsspezifischem Interesse werden

- diabetesbezogene UE
- Hepatitis C bezogene Ereignisse
- Hypersensitivitäts-Ereignisse
- UE an der Einstichstelle

- muskelbezogene UE
- Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

betrachtet und als Anteile der Patienten mit aufgetretenen UE von indikationsspezifischem Interesse über zwölf Wochen dargestellt. Welche Indikationen den einzelnen Untergruppen zugeordnet werden, können im Anhang 16.1.13.1 nachvollzogen werden.

Alle UE wurden anhand der randomisierten Patienten in der FAS-Population ausgewertet, es sei denn, die Behandlung entsprach während der Studie nicht mehr der randomisierten Gruppe, in diesem Fall wurde entsprechend der zugeordneten Behandlung ausgewertet.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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 4-43: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion %			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	109	53 (48,6)	220	124 (56,4)	1,36	0,23	[0,86; 2,16]	1,16	0,11	[0,93; 1,45]	7,7*	5,8	[-3,7; 19,2]	0,198
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	35	19 (54,3)	95	58 (61,1)	1,32	0,40	[0,60; 2,89]	1,12	0,18	[0,80; 1,59]	6,8*	9,8	[-12,4; 26,0]	0,548
DESCARTES														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	302	224 (74,2)	599	448 (74,8)	1,03	0,16	[0,75; 1,42]	1,01	0,04	[0,93; 1,09]	0,6*	3,1	[-5,4; 6,7]	0,871
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	49	31 (63,3)	113	76 (67,3)	1,19	0,36	[0,59; 2,40]	1,06	0,13	[0,83; 1,36]	4,0*	8,2	[-12; 20,0]	0,718
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler														
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht..														
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	221	89 (40,3)	1117	406 (36,3)	0,85	0,15	[0,63; 1,14]	0,90	0,09	[0,76; 1,08]	3,9	3,6	[-3,1; 11,0]	0,286
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	33	12 (36,4)	78	22 (28,2)	0,69	0,44	[0,29; 1,63]	0,78	0,29	[0,44; 1,38]	-8,2*	9,8	[-27,4; 11,1]	0,500

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der himversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Inzidenz von diabetesbezogenen unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo														p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion %				
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
RUTHERFORD-2															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	109	1 (0,9)	220	1 (0,5)	0,49	1,42	[0,03; 7,96]	0,50	1,41	[0,03; 7,85]	-0,5*	1,0	[-2,5; 1,5]	0,554	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	35	1 (2,9)	95	1 (1,1)	0,36	1,43	[0,02; 5,94]	0,37	1,40	[0,02; 5,73]	-1,8*	3,0	[-7,7; 4,1]	0,468	
DESCARTES															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	302	3 (1,0)	599	9 (1,5)	1,52	0,67	[0,41; 5,66]	1,51	0,66	[0,41; 5,55]	0,5*	0,8	[-1,0; 2,0]	0,760	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	49	0 (0,0)	113	3 (2,7)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	2,7*	1,5	[-0,3; 5,6]	0,554	
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler															
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.															
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.															
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.															
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

Tabelle 4-46: Ergebnisse zur Inzidenz von diabetesbezogenen unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion %			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	221	1 (0,5)	1117	8 (0,7)	1,59	1,06	[0,20; 12,75]	1,58	1,06	[0,20; 12,59]	0,3*	0,5	[-0,7; 1,3]	1,000
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	33	0 (0,0)	78	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo														p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)				
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
RUTHERFORD-2															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	109	1 (0,9)	220	5 (2,3)	2,51	1,10	[0,29; 21,76]	2,48	1,09	[0,29; 20,94]	1,4*	1,4	[-1,3; 4,0]	0,668	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	35	0 (0,0)	95	4 (4,2)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	4,2*	2,1	[0,2; 8,2]	0,574	
DESCARTES															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	302	16 (5,3)	599	35 (5,8)	1,11	0,31	[0,60; 2,04]	1,10	0,29	[0,62; 1,96]	0,5*	1,6	[-2,6; 3,7]	0,879	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	49	3 (6,1)	113	2 (1,8)	0,28	0,93	[0,04; 1,71]	0,29	0,90	[0,05; 1,68]	-4,4*	3,6	[-11,5; 2,8]	0,163	
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler															
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.															
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.															
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.															
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib														p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)				
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz z n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
LAPLACE-2															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	221	4 (1,8)	1117	23 (2,1)	1,14	0,55	(0,39; 3,33]	1,14	0,54	[0,40; 3,26]	0,2*	1,0	[-1,7; 2,2]	1,000	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	33	0 (0,0)	78	1 (1,3)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	1,3*	1,3	[-1,2; 3,8]	1,000	

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen an der Einstichstelle über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo														p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)				
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
RUTHERFORD-2															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	109	4 (3,7)	220	13 (5,9)	1,65	0,58	[0,52; 5,18]	1,61	0,56	[0,54; 4,82]	2,2*	2,4	[-2,5; 6,9]	0,442	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	35	0 (0,0)	95	3 (3,2)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	3,2*	1,8	[-0,4; 6,7]	0,563	
DESCARTES															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	302	15 (5,0)	599	34 (5,7)	1,15	0,32	[0,62; 2,15]	1,14	0,30	[0,63; 2,06]	0,7*	1,6	[-2,4; 3,8]	0,756	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	49	0 (0,0)	113	5 (4,4)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	4,4	1,9	[0,6; 8,2]	0,324	
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler															
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.															
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.															
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.															
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib														p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)				
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz z n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
LAPLACE-2															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	221	2 (0,9)	1117	15 (1,3)	1,49	0,76	[0,34; 6,56]	1,48	0,75	[0,34; 6,44]	0,4*	0,7	[-1,0; 1,9]	1,000	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	33	0 (0,0)	78	2 (2,6)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	2,6*	1,8	[-0,9; 6,1]	1,000	

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der himversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	109	0 (0,0)	220	2 (0,9)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	0,9*	0,6	[-0,3; 2,2]	1,000
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	35	0 (0,0)	95	2 (2,1)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	2,1*	1,5	[-0,8; 5,0]	1,000
DESCARTES														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	302	2 (0,7)	599	13 (2,2)	3,33	0,76	[0,75; 14,84]	3,28	0,76	[0,74; 14,43]	1,5*	0,8	[0,0; 3,0]	0,106
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	49	0 (0,0)	113	1 (0,9)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	0,9*	0,9	[-0,8; 2,6]	1,000
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler														
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.														
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Tabelle 4-52: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	221	1 (0,5)	1117	4 (0,4)	0,79	1,12	[0,09; 7,11]	0,79	1,12	[0,09; 7,05]	-0,1*	0,5	[-1,0; 0,9]	0,595
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	33	0 (0,0)	78	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf eine Sensitivitätsanalyse anhand Hochrisikopatienten mittels PROCAM-Score verzichtet.

Studie RUTHERFORD-2

UE über zwölf Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm minimal häufiger auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RR 1,12 (0,18), 95 %-KI [0,80; 1,59], p-Wert = 0,548) (Tabelle 4-43). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von UE über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (RR 1,16 (0,11), 95 %-KI [0,93; 1,45], p-Wert = 0,198) (Tabelle 4-43). Dennoch waren die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von UE statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 0,37 (1,40), 95 %-KI [0,02; 5,73], p-Wert = 0,468) (Tabelle 4-45). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Diabetesbezogene UE über zwölf Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm seltener auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RR 0,50 (1,41), 95 %-KI [0,03; 7,85], p-Wert = 0,554) (Tabelle 4-45). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von diabetesbezogenen UE waren statistisch nicht signifikant.

Unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Placebo-Arm (ARR 4,2 % (2,1 %), 95 %-KI [0,2 %; 8,2 %], p-Wert = 0,574) (Tabelle 4-47). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen lag im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 2,48 (1,09), 95 %-KI [0,29; 20,94], p-Wert = 0,668) (Tabelle 4-47). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen waren statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm minimal höher als im Placebo-Arm (ARR 3,2 % (1,8 %), 95 %-KI [-0,4 %; 6,7 %], p-Wert = 0,563) (Tabelle 4-49). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (RR 1,61 (0,56), 95 %-KI [0,54; 4,82], p-Wert = 0,442) (Tabelle 4-49). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von UE an der Einstichstelle waren statistisch nicht signifikant.

Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Placebo-Arm (ARR 2,1 % (1,5 %), 95 %-KI [-0,8 %; 5,0 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-51). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm geringfügig höher im

Vergleich zum Placebo-Arm (ARR 0,9 % (0,6 %), 95 %-KI [-0,3 %; 2,2 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-51). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen waren statistisch nicht signifikant.

In keinem der Studienarme konnte ein Auftreten von muskelbezogenen UE und Hepatitis C bezogenen Ereignissen beobachtet werden, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Studie DESCARTES

UE über 52 Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm minimal häufiger auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RR 1,06 (0,13), 95 %-KI [0,83; 1,36], p-Wert = 0,718) (Tabelle 4-43). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von UE über 52 Wochen lag im Evolocumab-Arm marginal höher im Placebo-Arm (RR 1,01 (0,04), 95 %-KI [0,93; 1,09], p-Wert = 0,871) (Tabelle 4-43). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von UE waren statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von diabetesbezogenen UE über 52 Wochen lag im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (ARR 2,7 % (1,5 %), 95 %-KI [-0,3 %; 5,6 %], p-Wert = 0,554) (Tabelle 4-45). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Diabetesbezogene UE über 52 Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm etwas häufiger auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RR 1,51 (0,66), 95 %-KI [0,41; 5,55], p-Wert = 0,760) (Tabelle 4-45). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von diabetesbezogenen UE waren statistisch nicht signifikant.

Über 52 Wochen ergab die Behandlung mit Evolocumab eine niedrigere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR 0,29 (0,90), 95 %-KI [0,05; 1,68], p-Wert = 0,163) (Tabelle 4-47). Bei Betrachtung der Auswertungen zur gesamten Studienpopulation lag die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über 52 Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 1,10 (0,29), 95 %-KI [0,62; 1,96], p-Wert = 0,879) (Tabelle 4-47). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen waren statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über 52 Wochen lag im Evolocumab-Arm minimal höher als im Vergleich zum Placebo-Arm (ARR 4,4 % (1,9 %), 95 %-KI [0,6 %; 8,2 %], p-Wert = 0,324) (Tabelle 4-49). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten auf Basis des Framingham-Scores sind konsistent zu den Ergebnissen bei Betrachtung der Gesamtpopulation. UE an der Einstichstelle über 52 Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm etwas häufiger auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RR 1,14 (0,30), 95 %-KI [0,63; 2,06], p-Wert = 0,756) (Tabelle 4-49). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von UE an der Einstichstelle waren statistisch nicht signifikant.

Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über 52 Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Placebo-Arm (ARR

0,9 % (0,9 %), 95 %-KI [-0,8 %; 2,6 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-51). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über 52 Wochen lag im Evolocumab-Arm höher als im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 3,28 (0,76), 95 %-KI [0,74; 14,43], p-Wert = 0,106) (Tabelle 4-51). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen waren statistisch nicht signifikant.

In keinem der Studienarme konnte ein Auftreten von muskelbezogenen UE und Hepatitis C bezogenen Ereignissen beobachtet werden, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung dieser UE verzichtet.

Studie LAPLACE-2

Über zwölf Wochen ergab die Behandlung mit Evolocumab eine niedrigere Inzidenz von UE im Vergleich zur Behandlung mit Ezetimib (RR 0,78 (0,29), 95 %-KI [0,44; 1,38], p-Wert = 0,500) (Tabelle 4-44). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von UE in der Gesamtpopulation über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (RR 0,90 (0,09), 95 %-KI [0,76; 1,08], p-Wert = 0,286) (Tabelle 4-44). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von UE waren statistisch nicht signifikant.

Bei Analyse der Hochrisikopatienten auf Basis des Framingham-Scores konnte in keinem Studienarm ein Auftreten von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen beobachtet werden. Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation lag die Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (RR 1,58 (1,06), 95 %-KI [0,20; 12,59], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-46). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Ezetimib-Arm (ARR 1,3 % (1,3 %), 95 %-KI [-1,2 %; 3,8 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-48). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (RR 1,14 (0,54), 95 %-KI [0,40; 3,26], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-48). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen waren statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm minimal höher als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (ARR 2,6 % (1,8 %), 95 %-KI [-0,9 %; 6,1 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-50). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm minimal häufiger auf als bei Patienten im Ezetimib-Arm (RR 1,48 (0,75), 95 %-KI [0,34; 6,44], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-50). Die Unterschiede zwischen den

Studienarmen bezüglich der Inzidenz von UE an der Einstichstelle waren statistisch nicht signifikant.

Bei der Analyse der Hochrisikopatienten auf Basis des Framingham-Scores konnte in keinem Studienarm ein Auftreten von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen beobachtet werden. Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation lag die Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm niedriger als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (RR 0,79 (1,12), 95 %-KI [0,09; 7,05], p-Wert = 0,595) (Tabelle 4-52). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In keinem der Studienarme konnte ein Auftreten von Hepatitis C bezogenen Ereignissen und muskelbezogenen UE beobachtet werden, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung dieser UE verzichtet.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.3.1.3.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
RUTHERFORD-2	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE über zwölf Wochen.</p> <p>SUE waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödliche UE • lebensbedrohliche UE • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE • dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE • kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt • oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis. <p>FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
DESCARTES	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE über 52 Wochen.</p> <p>SUE waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödliche UE • lebensbedrohliche UE • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE • dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE • kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt • oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis. <p>FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
LAPLACE-2	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE über zwölf Wochen.</p> <p>SUE waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödliche UE • lebensbedrohliche UE • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE • dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE • kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt • oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis. <p>FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)	
<p>FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>1: FAS-Population - Actual treatment: alle randomisierten Patienten, es sei denn deren Behandlung entsprach während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema. Dann erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.</p>	

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

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RUTHERFORD-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DESCARTES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAPLACE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie RUTHERFORD-2

Der Endpunkt „Inzidenz von SUE“ wurde operationalisiert als der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während der Studiendauer von zwölf Wochen. Ein SUE war definiert als:

- tödliche UE
- lebensbedrohliche UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE
- dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE
- kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt
- oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis.

Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE auftrat, wurde dieses im klinischen Prüfbogen (CRF) mit einer Angabe über die Schwere des SUE erfasst. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer zugeordneten Behandlungsgruppe in der FAS-Population analysiert.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie DESCARTES

Der Endpunkt „Inzidenz von SUE“ wurde operationalisiert als die Rate der Patienten mit mindestens einem SUE während der Studiendauer von 52 Wochen. Ein SUE war definiert als:

- tödliche UE
- lebensbedrohliche UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE
- dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE
- kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt
 - oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis.

Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE auftrat, wurde dieses im CRF mit einer Angabe über die Schwere des SUE erfasst. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer zugeordneten Behandlungsgruppe in der FAS-Population analysiert.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie LAPLACE-2

Der Endpunkt „Inzidenz von SUE“ wurde operationalisiert als die Rate der Patienten mit mindestens einem SUE während der Studiendauer von zwölf Wochen. Ein SUE war definiert als:

- tödliche UE
- lebensbedrohliche UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE

- dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE
- kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt
- oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis.

Der Prüfarzt stufte die Schwere der UE anhand der Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0“ ein. Zudem fand eine Einschätzung durch den Prüfarzt statt, ob das UE mit der Behandlung ursächlich zusammenhing. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE auftrat, wurde dieses im CRF mit einer Angabe über die Schwere des SUE erfasst. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer zugeordneten Behandlungsgruppe in der FAS-Population analysiert.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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 4-55: Ergebnisse zur Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo														p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)				
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
RUTHERFORD-2															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	109	5 (4,6)	220	7 (3,2)	0,68	0,60	[0,21; 2,21]	0,69	0,57	[0,23; 2,14]	1,4	2,3	[-3,2; 6,0]	0,541	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	35	4 (11,4)	95	5 (5,3)	0,43	0,70	[0,11; 1,71]	0,46	0,64	[0,13; 1,62]	-6,2*	5,8	[-17,6; 5,3]	0,250	
DESCARTES															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	302	13 (4,3)	599	33 (5,5)	1,30	0,34	[0,67; 2,50]	1,28	0,32	[0,68; 2,40]	1,2*	1,5	[-1,7; 4,1]	0,522	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	49	5 (10,2)	113	7 (6,2)	0,58	0,61	[0,17; 1,93]	0,61	0,56	[0,20; 1,82]	-4,0*	4,9	[-13,6; 5,6]	0,514	
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler															
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.															
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.															
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.															
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	221	2 (0,9)	1117	23 (2,1)	2,30	0,74	[0,54; 9,83]	2,28	0,73	[0,54; 9,58]	1,2*	0,8	[-0,3; 2,7]	0,411
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	33	1 (3,0)	78	2 (2,6)	0,84	1,24	[0,07; 9,62]	0,85	1,21	[0,08; 9,01]	-0,5*	3,5	[-7,3; 6,4]	1,000

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf eine Sensitivitätsanalyse anhand Hochrisikopatienten nach PROCAM Score verzichtet.

Studie RUTHERFORD-2

Die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 0,46 (0,64), 95 %-KI [0,13; 1,62], p-Wert = 0,250) (Tabelle 4-55). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger als im Placebo-Arm (RR 0,69 (0,57), 95 %-KI [0,23; 2,14], p-Wert = 0,541) (Tabelle 4-55). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von SUE waren nicht statistisch signifikant.

Tödliche UE traten bei keinem der Patienten auf, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Studie DESCARTES

Die Inzidenz von SUE während 52 Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 0,61 (0,56), 95 %-KI [0,20; 1,82], p-Wert = 0,514) (Tabelle 4-55). Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation lag die Inzidenz von SUE über 52 Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 1,28 (0,32), 95 %-KI [0,68; 2,40], p-Wert = 0,522) (Tabelle 4-55). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von SUE waren statistisch nicht signifikant.

Tödliche UE traten bei keinem der Patienten auf, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Studie LAPLACE-2

Die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger im Vergleich zum Ezetimib-Arm (RR 0,85 (1,21), 95 %-KI [0,08; 9,01], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-56). Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation lag die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (RR 2,28 (0,73), 95 %-KI [0,54; 9,58], p-Wert = 0,411) (Tabelle 4-56). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von SUE waren statistisch nicht signifikant.

Tödliche UE traten bei keinem der Patienten auf, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.3.1.3.1.5 Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
RUTHERFORD-2	Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment 1. UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.
DESCARTES	Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen. FAS-Population – Actual treatment 1. UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.
LAPLACE-2	Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment 1. UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)	
FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis	
1: FAS-Population - Actual treatment: alle randomisierten Patienten, es sei denn deren Behandlung entsprach während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema. Dann erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RUTHERFORD-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DESCARTES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAPLACE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie RUTHERFORD-2

Der Endpunkt „Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE“ war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Therapie während der zwölfwöchigen Studiendauer abbrachen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im CRF aufgenommen. Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie DESCARTES

Der Endpunkt „Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE“ war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Therapie während 52 Wochen abbrachen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im CRF aufgenommen. Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie LAPLACE-2

Der Endpunkt „Inzidenz von Therapieabbrüche aufgrund von UE“ war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Therapie während zwölf Wochen abbrachen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im CRF aufgenommen. Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die

Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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 4-59: Ergebnisse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) und über 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	109	0 (0,0)	220	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	35	0 (0,0)	95	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-
DESCARTES														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	302	3 (1,0)	599	13 (2,2)	2,21	0,64	[0,63; 7,82]	2,18	0,64	[0,63; 7,61]	1,2*	0,8	[-0,4; 2,8]	0,288
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	49	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler														
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.														
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	221	4 (1,8)	1117	21 (1,9)	1,04	0,55	[0,35; 3,06]	1,04	0,54	[0,36; 3,00]	0,1*	1,0	[-1,9; 2,0]	1,000
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
	33	0 (0,0)	78	3 (3,8)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	3,8*	2,2	[-0,4; 8,1]	0,553

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

a: Basierend auf Fishers exaktem Test.
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf eine Sensitivitätsanalyse anhand Hochrisikopatienten nach PROCAM verzichtet.

Studie RUTHERFORD-2

Im Vergleich zwischen Evolocumab und Placebo über zwölf Wochen konnte in keinem Studienarm ein Therapieabbruch aufgrund eines UE beobachtet werden.

Studie DESCARTES

Bei Analyse der Hochrisikopatienten nach Framingham konnte in keinem Studienarm das Auftreten von Therapieabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen beobachtet werden. Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation lag die Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über 52 Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher im Vergleich zum Placebo-Arm (RR 2,18 (0,64), 95 %-KI [0,63; 7,61], p-Wert = 0,288) (Tabelle 4-59). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Studie LAPLACE-2

Die Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen lag im Studienarm zu Evolocumab geringfügig höher im Vergleich zu Ezetimib (ARR 3,8 % (2,2 %), 95 %-KI [-0,4 %; 8,1 %], p-Wert = 0,553) (Tabelle 4-60). Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen trat bei Patienten im Evolocumab-Arm minimal häufiger auf als bei Patienten im Ezetimib-Arm (RR 1,04 (0,54), 95 %-KI [0,36; 3,00], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-60). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE waren statistisch nicht signifikant.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

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.

A priori geplante Subgruppenanalysen waren in den Studien zu Evolocumab auf den primären Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf bzw. 52 beschränkt. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die die Randomisierung stratifiziert war sowie auf prädefinierte (prognostische) Merkmale. Um die formalen Anforderungen der Dossiervorlage hinsichtlich Subgruppenanalysen zu erfüllen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc mit allen Faktoren für alle im Dossier dargestellten Endpunkte erweitert (Tabelle 4-H).

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014b), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Tabelle 4-H: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

Merkmals	Subgruppen	Studien
Geschlecht	Männlich, weiblich	[1], [2], [3]
Altersgruppe	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	[1], [2], [3]
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere	[1], [2], [3]
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	[1], [2], [3]
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	[1], [2], [3]
Ultrazentrifugiertes LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	[2]
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	[1], [3]
LDL-C beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	[1]
LDL-C beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	[3]
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median zu Studienbeginn, ≥ Median zu Studienbeginn; < 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl; < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	[1], [2], [3]
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	[1], [2], [3]
Hypertonie	ja, nein	[1], [2], [3]
Raucherstatus	ja, nein	[1], [2], [3]
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte	ja, nein	[1], [2], [3]
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	[1], [2], [3]
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	[1], [2], [3]
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	[1], [2], [3]
Basistherapie	Diät, Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg	[2]
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	[1]
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	[1]
Lipidsenkende Therapie mit Statinen zu Studienbeginn	intensive Statingabe ^a , nicht-intensive Statingabe ^b	[1]
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^b , intensive Statintherapie ^a	[3]
Simvastatin-kontraindizierte Therapie für die erste Randomisierung	Verapamil oder Diltiazem, Amlodipin, Amiodaron oder Ranolazin alleine, keine	[3]
LDL-C-Wert > 160 mg/dl zu Studienbeginn	ja, nein	[1]
Quelle: (Amgen Inc 2014a, 2014b, 2014c)		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; HeFH: Heterozygot familiäre Hypercholesterinämie; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9</p> <p>[1]: RUTHERFORD-2; [2]: DESCARTES; [3]: LAPLACE-2</p> <p>a: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>b: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

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

Für die RUTHERFORD-2-Studie wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um die Wirksamkeit von Evolocumab bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten (> 160 mg/dl) zu Studienbeginn für den primären Endpunkt zu bewerten.

Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,20$ im Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen. Bei einem p-Wert $< 0,05$ kann von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (IQWiG 2015). Falls kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse in dem vorliegenden Modul 4 präsentiert. Die vollständigen Subgruppenanalysen sind ungeachtet des Ergebnisses im Interaktionstest im Modul 5 angegeben (Amgen Inc 2015).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung des LDL-C

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. bis Woche 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
RUTHERFORD-2		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,79
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,88
Ethnische Herkunft	kauasisch, schwarz, andere	p = 1,00
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,37
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,58
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	p = 0,93
LDL-C beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	p = 0,91
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median \geq Median	p = 0,54
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,48
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,75
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	p = 0,64
Hypertonie	ja, nein	p = 0,75
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,34
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,72
Risikofaktoren für KHK	ja, nein	p = 0,80

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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
zu Studienbeginn ≥ 2		
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz- Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,25
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,44
HeFH-Status nach Simon Broome- Kriterien	definitiv, möglich	p = 0,89
Lipidsenkende Therapie mit Statinen zu Studienbeginn	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	nicht berechenbar
LDL-C-Wert > 160 mg/dl zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,88
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,80
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,27
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	p = 0,088
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,86
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,32
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	p = 0,16
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median \geq Median	p = 0,75
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,99
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,72
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	p = 0,24
Hypertonie	ja, nein	p = 0,57
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,51
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	p = 0,047
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,65
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-	T2DM; MS;	p = 0,17

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Status	keines von beiden	
Basistherapie	Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg, Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg	p = 0,25
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		
c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.		
d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.		

Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,51
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,66
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,35
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,031
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,056
LDL-C beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	p = 0,38
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,65
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,93
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,27
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,30

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Hypertonie	ja, nein	p = 0,051
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,11
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte	ja, nein	p = 0,32
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,76
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,18
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^c , intensive Statintherapie ^d	nicht berechenbar
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		
c: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wird mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie, wie definiert.		
d: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikationen verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.		

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf ergaben sich in der Studie RUTHERFORD-2 keine Hinweise (p-Wert < 0,2) oder Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. In der Studie DESCARTES ergaben sich drei Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen ethnische Herkunft, LDL-C-Wert zu Studienbeginn und Glukose-Intoleranz-Status. Darüber hinaus ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte. Für die Studie LAPLACE-2 konnten vier Hinweise auf Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen LDL-C-Wert zu Studienbeginn, Hypertonie, Raucherstatus und Glukose-Intoleranz-Status identifiziert werden. Es ergab sich ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe BMI.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

Studie	Placebo				Evolocumab				Evolocumab vs. Placebo		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
DESCARTES											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
Ethnische Herkunft											
Kaukasisch	37	111,5 (33,1)	106,8 (34,1)	-2,41 (4,51)	91	104,3 (28,0)	52,1 (38,1)	-51,50 (2,96)	-49,08 [-59,43; -38,74]	5,22	< 0,001
Schwarz	2	104,0 (21,9)	102,0 (43,8)	1,14 (12,16)	4	109,9 (32,0)	46,0 (20,7)	-60,49 (8,57)	-61,63 [-103,31; -19,95]	14,93	0,015
Andere	9	103,6 (16,8)	134,9 (47,0)	25,64 (11,43)	10	109,7 (26,6)	46,0 (28,4)	-61,17 (13,25)	-86,81 [-116,27; -57,35]	13,83	< 0,001
LDL-C zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (100,5 mg/dl))											
<100,5	25	87,3 (6,5)	88,8 (19,6)	2,62 (4,85)	59	85,3 (10,6)	36,8 (21,2)	-57,74 (3,13)	-60,36 [-71,61; -49,12]	5,65	< 0,001
≥100,5	24	132,8 (26,8)	132,9 (37,6)	0,27 (7,02)	54	126,5 (22,7)	69,4 (43,3)	-46,55 (5,02)	-46,82 [-62,00; -31,65]	7,61	< 0,001
Glukose-Intoleranz-Status											
T2DM	12	107,3 (25,6)	119,1 (35,2)	8,42 (6,68)	22	98,4 (19,5)	42,5 (26,7)	-58,04 (5,14)	-66,46 [-83,09; -49,84]	8,11	< 0,001
MS	22	109,6 (30,0)	114,7 (41,1)	5,26 (6,32)	36	106,6 (32,3)	53,4 (28,9)	-52,85 (4,74)	-58,11 [-73,33; -42,89]	7,58	< 0,001
Keines von beiden	15	111,2 (34,4)	104,3 (35,5)	-4,47 (7,75)	55	106,6 (25,8)	55,6 (44,8)	-48,46 (4,44)	-43,99 [-61,30; -26,68]	8,66	< 0,001

Studie	Placebo				Evolocumab				Evolocumab vs. Placebo		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte											
Ja	19	129,5 (36,5)	127,3 (40,2)	-3,60 (7,93)	45	117,2 (29,3)	65,2 (46,0)	-45,87 (5,60)	-42,27 [-59,49; -25,05]	8,60	< 0,001
Nein	30	96,9 (15,1)	104,1 (33,9)	7,58 (4,75)	68	96,9 (22,0)	43,7 (26,9)	-55,43 (3,31)	-63,00 [-74,24; -51,76]	5,65	< 0,001
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 verabreicht.</p> <p>Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation.</p> <p>a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.</p> <p>b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Placebo in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.</p> <p>c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>											

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib				Evolocumab				Evolocumab vs. Ezetimib		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
LAPLACE-2											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
LDL-C zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (102,0 mg/dl))											
<102.0	19	80,2 (11,1)	55,9 (21,5)	-27,18 (8,13)	51	80,0 (11,7)	33,8 (24,3)	-58,08 (5,21)	-30,91 [-47,70; -14,11]	8,41	< 0,001
≥102.0	14	128,4 (30,0)	136,5 (118,1)	-7,79 (9,90)	27	144,4 (33,6)	55,2 (21,7)	-67,14 (8,03)	-59,36 [-83,70; -35,01]	12,02	< 0,001
Hypertonie											
Ja	28	99,8 (34,3)	88,3 (93,9)	-27,83 (6,39)	59	102,3 (38,7)	38,6 (21,3)	-65,40 (5,09)	-37,57 [-51,66; -23,47]	7,08	< 0,001
Nein	5	105,2 (14,1)	123,5 (62,6)	26,11 (18,70)	19	102,2 (35,3)	47,9 (35,2)	-55,84 (9,66)	-81,94 [-124,69; -39,20]	20,46	< 0,001
Raucherstatus											
Ja	6	117,3 (49,6)	190,0 (216,4)	-0,33 (16,98)	15	100,9 (37,6)	37,6 (24,9)	-72,08 (12,38)	-71,74 [-112,17; -31,32]	19,37	0,001
Nein	27	96,9 (26,5)	77,2 (38,9)	-21,43 (6,57)	63	102,6 (38,0)	41,7 (25,7)	-58,55 (4,71)	-37,12 [-51,43; -22,81]	7,19	< 0,001
Glukose-Intoleranz-Status											
T2DM	10	83,6 (19,3)	61,8 (29,9)	-26,90 (11,97)	15	87,7 (18,8)	40,9 (22,9)	-50,14 (9,39)	-23,24 [-53,87; 7,40]	14,79	0,13
MS	11	99,7 (26,0)	79,9 (38,0)	-20,66 (8,59)	24	115,1 (50,0)	37,1 (23,3)	-65,61 (6,40)	-44,95 [-59,41; -30,49]	7,03	< 0,001
Keines von beiden	12	115,6 (39,3)	127,3 (133,7)	-1,64 (11,44)	39	100,0 (32,3)	43,1 (27,9)	-61,61 (7,57)	-59,98 [-85,15; -34,81]	12,51	< 0,001

Studie	Ezetimib				Evolocumab				Evolocumab vs. Ezetimib		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
LAPLACE-2											
BMI											
< 25	6	117,2 (49,0)	159,4 (194,8)	-10,69 (15,28)	17	105,5 (38,4)	36,9 (22,3)	-75,17 (9,64)	-64,49 [-99,53; -29,45]	16,85	< 0,001
25-< 30	16	102,1 (30,8)	97,8 (51,4)	-10,50 (9,25)	36	102,9 (41,4)	38,6 (21,6)	-62,74 (6,93)	-52,24 [-73,31; -31,17]	10,40	< 0,001
≥ 30	11	89,5 (18,4)	58,5 (16,4)	-36,93 (9,81)	25	99,3 (32,7)	45,9 (31,0)	-55,07 (7,16)	-18,14 [-40,21; 3,94]	10,84	0,10

C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation

N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.

a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.

b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Ezetimib in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.

c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf die ethnische Herkunft wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (ethnische Herkunft (kaukasisch): adj. MWD -49,08 % (5,22 %), 95 %-KI [-59,43 %; -38,74 %], p-Wert < 0,001; ethnische Herkunft (schwarz): adj. MWD -61,63 % (14,93 %), 95 %-KI [-103,31 %; -19,95 %], p-Wert = 0,015; Ethnische Herkunft (andere): adj. MWD -86,81 % (13,83 %), 95 %-KI [-116,27 %; -57,35 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-63). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in allen Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den LDL-C-Wert zu Studienbeginn (< Median, \geq Median (100,5 mg/dl)) wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (LDL-C zu Studienbeginn (< Median): adj. MWD -60,36 % (5,65 %), 95 %-KI [-71,61 %; -49,12 %], p-Wert < 0,001; LDL-C (\geq Median): adj. MWD -46,82 % (7,61 %), 95 %-KI [-62,00 %; -31,65 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-63). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den Glukose-Intoleranz-Status wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Glukose-Intoleranz-Status (T2DM): adj. MWD -66,46 % (8,11 %), 95 %-KI [-83,09 %; -49,84 %], p-Wert < 0,001; Glukose-Intoleranz-Status (MS): adj. MWD -58,11 % (7,58 %), 95 %-KI [-73,33 %; -42,89 %], p-Wert < 0,001; Glukose-Intoleranz-Status (Keines von beiden): adj. MWD -43,99 % (8,66 %), 95 %-KI [-61,30 %; -26,68 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-63). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in allen Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf eine frühzeitige koronare Herzerkrankungen in der familiären Erkrankungsgeschichte wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte (ja): adj. MWD -42,27 % (8,60 %), 95 %-KI [-59,49 %; -25,05 %], p-Wert < 0,001; frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte (nein): adj. MWD -63,00 % (5,65 %), 95 %-KI [-74,24 %; -51,76 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-63). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Studie LAPLACE-2

Im Hinblick auf den LDL-C-Wert zu Studienbeginn (< Median; \geq Median (102,0 mg/dl)) wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (LDL-C zu Studienbeginn (< 102,0 mg/dl): adj. MWD -30,91 % (8,41 %), 95 %-KI [-47,70 %; -14,11 %], p-Wert < 0,001; LDL-C zu Studienbeginn (\geq 102,0 mg/dl): adj. MWD -59,36 % (12,02 %), 95 %-KI [-83,70 %; -35,01 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-64). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf eine bestehende Hypertonie wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Hypertonie (ja): adj. MWD -37,57 % (7,08 %), 95 %-KI [-51,66 %; -23,47 %], p-Wert < 0,001; Hypertonie (nein): adj. MWD -81,94 % (20,46 %), 95 %-KI [-124,69 %; -39,20 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-64). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den derzeitigen Raucherstatus wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Raucherstatus (ja): adj. MWD -71,74 % (19,37 %), 95 %-KI [-112,17 %; -31,32 %], p-Wert = 0,001; Raucherstatus (nein): adj. MWD -37,12 % (7,19 %), 95 %-KI [-51,43 %; -22,81 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-64). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den Glukose-Intoleranz-Status wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Glukose-Intoleranz-Status (T2DM): adj. MWD -23,24 % (14,79 %), 95 %-KI [-53,87 %; 7,40 %], p-Wert = 0,13; Glukose-Intoleranz-Status (MS): adj. MWD -44,95 % (7,03 %), 95 %-KI [-59,41 %; -30,49 %], p-Wert < 0,001; Glukose-Intoleranz-Status (Keines von beiden): adj. MWD -59,98 % (12,51 %), 95 %-KI [-85,15 %; -34,81 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-64). Die Effektschätzer sind für alle Subgruppen gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppen MS und keines von beiden signifikant.

Im Hinblick auf den BMI wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (BMI (< 25): adj. MWD -64,49 % (16,85 %), 95 %-KI [-99,53 %; -29,45 %], p-Wert < 0,001; BMI (25- < 30): adj. MWD -52,24 % (10,40 %), 95 %-KI [-73,31 %; -31,17 %], p-Wert < 0,001; BMI (\geq 30): adj. MWD -18,14 % (10,84 %), 95 %-KI [-40,21; 3,94], p-Wert = 0,10) (Tabelle 4-64). Die Effektschätzer sind für alle Subgruppen gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppen mit einem BMI < 25 und 25 bis < 30 signifikant.

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

Subgruppenanalyse zum Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl

Tabelle 4-65: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C-Wert < 70 mg/dl nach zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
RUTHERFORD-2		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	nicht berechenbar
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	nicht berechenbar

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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,696
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,163
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,504
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 1,000
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,491
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 1,000
Basistherapie	Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg, Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg	p = 0,363
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		
c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.		
d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.		

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

Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,648
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 1,000
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,393
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,354
LDL-C beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	p = 0,671
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,086
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,627
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,572
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,028
Hypertonie	ja, nein	p = 1,000
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,232
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,588
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,649
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 0,726
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	p = 0,062

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Für die Responder-Analyse „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl“ konnten in der Studie RUTHERFORD-2 keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da keiner der Patienten im Behandlungsarm mit Placebo den LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl erreichte. Für die Studie DESCARTES wurde ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf Interaktionen zwischen der Behandlung und der Subgruppe BMI ermittelt. Es ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Für die Studie LAPLACE-2 konnten zwei Hinweise auf Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Triglyzeride zu Studienbeginn und Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts identifiziert werden. Es ergab sich ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

		Evolocumab vs. Placebo													
		Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
Studie	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	p-Wert ^a	
DESCARTES															
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c															
BMI															
< 25	3	0 (0,0%)	18	15 (83,3%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	83,3*	8,8	[66,1; 100,0]	0,009	
25 - < 30	14	2 (14,3%)	52	34 (65,4%)	11,33	0,82	[2,28; 56,26]	4,58	0,66	[1,25; 16,76]	51,1*	11,4	[28,7; 73,5]	< 0,001	
≥ 30	32	0 (0,0%)	41	27 (65,9%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	65,9*	7,4	[51,3; 80,4]	< 0,001	
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation															
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 verabreicht.															
Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation.															
a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.															
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.															
*Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (116,0 mg/dl))														
< 116,0	14	9 (64,3%)	41	30 (73,2%)	1,52	0,66	[0,42; 5,52]	1,14	0,22	[0,74; 1,75]	8,9*	14,6	[-19,6; 37,4]	0,634
≥ 116,0	19	8 (42,1%)	37	32 (86,5%)	8,80	0,67	[2,37; 32,63]	2,05	0,28	[1,19; 3,53]	44,4*	12,6	[19,6; 69,2]	< 0,001
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts														
Keine Statintherapie	2	2 (100,0%)	4	2 (50,0%)	-	-	[-; -]	0,50	0,50	[0,19; 1,33]	-50,0*	25,0	[-99,0; -1,0]	0,317
Nicht- intensive Statintherapie ^c	12	8 (66,7%)	31	25 (80,6%)	2,08	0,76	[0,47; 9,29]	1,21	0,22	[0,78; 1,87]	14,0*	15,3	[-16,1; 44,1]	0,314
Intensive Statintherapie ^d	19	7 (36,8%)	43	35 (81,4%)	7,50	0,62	[2,24; 25,10]	2,21	0,31	[1,21; 4,05]	44,6*	12,6	[19,9; 69,2]	< 0,001
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (343,0 ng/ml))														
< 343,0	15	10 (66,7%)	34	24 (70,6%)	1,20	0,66	[0,33; 4,41]	1,06	0,21	[0,70; 1,61]	3,9*	14,5	[-24,4; 32,3]	0,857
≥ 343,0	15	5 (33,3%)	41	35 (85,4%)	11,67	0,70	[2,94; 46,34]	2,56	0,37	[1,24; 5,30]	52,0*	13,4	[25,8; 78,2]	< 0,001

Evolocumab vs. Ezetimib														
Studie	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.</p> <p>c: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wird mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie, wie definiert.</p> <p>d: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>														

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf den BMI wurde der Zielwert LDL-C < 70 mg/dl statistisch signifikant häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (BMI (< 25): ARR 83,3 % (8,8 %), 95 %-KI [66,1 %; 100,0 %], p-Wert = 0,009; BMI (25- < 30): ARR 51,1 % (11,4 %), 95 %-KI [28,7 %; 73,5 %], p-Wert < 0,001; BMI (≥ 30): ARR 65,9 % (7,4 %), 95 %-KI [51,3 %; 80,4 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-67). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in allen Subgruppen statistisch signifikant.

Studie LAPLACE-2

Im Hinblick auf die Triglyzerid-Werte zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (116,0 mg/dl) wurde der Zielwert LDL-C < 70 mg/dl häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Triglyzeride zu Studienbeginn (< 116,0): RR 1,14 (0,22), 95 %-KI [0,74; 1,75], p-Wert = 0,634; Triglyzeride zu Studienbeginn (≥ 116,0): RR 2,05 (0,28), 95 %-KI [1,19; 3,53], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-68). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, jedoch nur in der Subgruppe Triglyzeride ≥ 116,0 mg/dl signifikant.

Im Hinblick auf die Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts wurde der Zielwert LDL-C < 70 mg/dl häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib in den Subgruppen mit nicht-intensiver und mit intensiver Statintherapie erreicht (Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (nicht-intensive Statintherapie): RR 1,21 (0,22), 95 %-KI [0,78; 1,87], p-Wert = 0,314; Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (intensive Statintherapie): RR 2,21 (0,31), 95 %-KI [1,21; 4,05], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-68). Das Ergebnis ist nur für die Subgruppe mit intensiver Statintherapie statistisch signifikant. Bei Patienten ohne Statintherapie wurde der Zielwert LDL-C < 70 mg/dl weniger häufig durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (keine Statintherapie): RR 0,50 (0,50), 95 %-KI [0,19; 1,33], p-Wert = 0,317). Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Effekte bezüglich der Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation der Statintherapie auf Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Im Hinblick auf die PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (343,0 ng/ml) wurde der Zielwert LDL-C < 70 mg/dl häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< 343,0): RR 1,06 (0,21), 95 %-KI [0,70; 1,61], p-Wert = 0,857; PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (≥ 343,0): RR 2,56 (0,37), 95 %-KI [1,24; 5,30], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-68). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, jedoch nur in der Subgruppe PCSK9-Konzentration ≥ 343,0 ng/ml signifikant.

Subgruppenanalyse zum Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl

Tabelle 4-69: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C-Wert < 100 mg/dl nach zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^d		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,513
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 0,180
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,433
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,510
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,440
Hypertonie	ja, nein	p = 1,000
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,463
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	p = 1,000
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,068
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,320
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	p = 1,000
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^b , nicht-intensive Statingabe ^c	p = 1,000
LDL-C-Wert > 160 mg/dl	ja, nein	p = 1,000

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
zu Studienbeginn		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 0,593
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,729
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,575
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,557
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,087
Hypertonie	ja, nein	p = 0,215
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,537
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,396
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+ Ezetimib 10 mg	p = 0,443
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.		
b: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.		
c: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.		
d: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		

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

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention und mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn (≥ 100 mg/dl)		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,484
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,444
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 0,512
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 1,000
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^a , intensive Statintherapie ^b	p = 1,000
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.		

Für die Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl“ ergaben sich für die Studie RUTHERFORD-2 zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen ethnische Herkunft und Glukose-Intoleranz-Status. Es ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen. Für die Studie DESCARTES wurde ein Hinweis auf Interaktionen zwischen der Behandlung und der Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ermittelt. Es ergaben sich keine Belege für die Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen. Für die Studie LAPLACE-2 konnten keine Hinweise und keine Belege für die Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen identifiziert werden.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C-Wert < 100 mg/dl nach zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Ethnische Herkunft														
Kaukasisch	30	1 (3,3%)	86	69 (80,2%)	117,70	1,05	[14,96; 926,16]	24,07	0,98	[3,49; 165,81]	76,9*	5,4	[66,3; 87,5]	< 0,001
Schwarz	1	0 (0,0%)	0	0 (-%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-
Andere	3	1 (33,3%)	9	7 (77,8%)	7,00	1,46	[0,40; 123,35]	2,33	0,84	[0,45; 12,00]	44,4*	30,5	[-15,4; 100,0]	0,199
Glukose-Intoleranz-Status														
T2DM	4	1 (25,0%)	10	7 (70,0%)	7,00	1,35	[0,50; 97,75]	2,80	0,89	[0,49; 16,04]	45,0*	26,1	[-6,1; 96,1]	0,134
MS	12	1 (8,3%)	30	24 (80,0%)	44,00	1,14	[4,71; 410,84]	9,60	0,96	[1,46; 63,23]	71,7*	10,8	[50,5; 92,9]	< 0,001
Keines von beiden	18	0 (0,0%)	55	45 (81,8%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	81,8	5,2	[71,6; 92,0]	< 0,001
DESCARTES														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (459,0 ng/ml))														
< 459,0	7	3 (42,9%)	12	6 (50,0%)	1,33	0,96	[0,20; 8,71]	1,17	0,52	[0,42; 3,25]	7,1*	23,6	[-39,2; 53,4]	0,417
≥ 459,0	18	3 (16,7%)	42	30 (71,4%)	12,50	0,72	[3,06; 51,13]	4,29	0,54	[1,50; 12,25]	54,8*	11,2	[32,8; 76,7]	< 0,001

Evolocumab vs. Placebo														
<i>Studie</i>	<u>Placebo</u>		<u>Evolocumab</u>		<u>Odds Ratio</u>			<u>Relatives Risiko</u>			<u>Absolute Risikoreduktion (%)</u>			p-Wert^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.</p> <p>Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation; Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Bei der Prüfung wird Teilnehmern ohne Wert das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>														

Studie RUTHERFORD-2

Im Hinblick auf die ethnische Herkunft wurde der Zielwert LDL-C < 100 mg/dl häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (ethnische Herkunft (kaukasisch): RR 24,07 (0,98), 95 %-KI [3,49; 165,81], p-Wert < 0,001; ethnische Herkunft (andere): RR 2,33 (0,84), 95 %-KI [0,45; 12,00], p-Wert = 0,199) (Tabelle 4-71). Die Effekte sind gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppe kaukasisch statistisch signifikant. Bei Patienten mit schwarzer ethnischer Herkunft konnte in keinem der Studienarme die Erreichung des Zielwertes LDL-C < 100 mg/dl beobachtet werden.

Im Hinblick auf den Glukose-Intoleranz-Status wurde der Zielwert LDL-C < 100 mg/dl häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Glukose-Intoleranz-Status (T2DM): RR 2,80 (0,89), 95 %-KI [0,49; 16,04], p-Wert = 0,134; Glukose-Intoleranz-Status (MS): RR 9,60 (0,96), 95 %-KI [1,46; 63,23], p-Wert < 0,001; Glukose-Intoleranz-Status (keines von beiden): ARR 81,8 % (5,2 %), 95 %-KI [71,6 %; 92,0 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-71). Die Effekte sind gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppen MS und keines von beidem statistisch signifikant.

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf die PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< Median, \geq Median (459,0 ng/ml)) wurde der Zielwert LDL-C < 100 mg/dl häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< 459,0): RR 1,17 (0,52), 95 %-KI [0,42; 3,25], p-Wert = 0,417; PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (\geq 459,0 ng/ml): RR 4,29 (0,54), 95 %-KI [1,50; 12,25], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-71). Die Effekte sind gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn \geq 459,0 ng/ml statistisch signifikant.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)-Werts

Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,046
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,40
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 0,042
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,17
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,93
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,81
LDL-C beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	p = 0,12
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,88
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,70
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,43
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,85
Hypertonie	ja, nein	p = 0,47
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,30
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,13
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,51
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,97
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,38
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	p = 0,039
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,085
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,95
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 0,35
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,52
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,67
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,46
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,61
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,79
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,66
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,56
Hypertonie	ja, nein	p = 0,48
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,43
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,83
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,61
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,23
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+ Ezetimib 10 mg	p = 0,97
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

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

Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,65
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,73
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,52
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,22
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,22
LDL-C beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	p = 0,63
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,69
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,66
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,26
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,82
Hypertonie	ja, nein	p = 0,19
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,56
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,53
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,57
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,038
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	p = 0,29

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atrovastatin Kohorte erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atrovastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ nach zwölf Wochen ergaben sich für die Studie RUTHERFORD-2 vier Hinweise (p-Wert < 0,2) auf Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen geographische Region, LDL-C-Wert beim Screening, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte und HeFH-Status auf Basis der Simon Broome-Kriterien. Es ergaben sich zwei Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht und ethnische Herkunft. Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ nach 52 Wochen wurde für die Studie DESCARTES ein Hinweis auf Interaktionen zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht ermittelt. Es ergaben sich keine Belege für die Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen. Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ nach zwölf Wochen konnte für die Studie LAPLACE-2 ein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Hypertonie und ein Beleg für die Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Glukose-Intoleranz-Status identifiziert werden.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo				Evolocumab				Evolocumab vs. Placebo		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
RUTHERFORD-2											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
Geographische Region											
Nord-amerika	7	163,6 (107,6)	154,2 (105,4)	11,39 (10,68)	22	122,0 (112,8)	108,9 (110,4)	-18,83 (7,59)	-30,22 [-57,34; -3,10]	13,20	0,030
Europa	22	78,5 (103,4)	76,8 (124,1)	5,67 (5,51)	48	145,7 (166,4)	134,6 (178,7)	-21,20 (3,52)	-26,87 [-38,77; -14,96]	5,95	< 0,001
Andere	6	71,2 (103,0)	72,3 (84,3)	24,28 (11,08)	25	124,5 (118,1)	100,0 (96,1)	-29,19 (6,24)	-53,48 [-78,87; -28,08]	12,31	< 0,001
LDL-C-Wert beim Screening (< Median, ≥ Median (160,0 mg/dl [4,2 mmol/l]))											
< 160	21	80,0 (112,1)	88,1 (130,8)	6,97 (5,42)	62	139,4 (154,6)	124,9 (160,9)	-19,92 (3,17)	-26,89 [-39,41; -14,37]	6,28	< 0,001
≥ 160	14	118,5 (97,8)	94,4 (89,8)	13,63 (7,03)	33	125,5 (119,1)	108,2 (109,8)	-29,38 (4,27)	-43,01 [-59,56; -26,47]	8,21	< 0,001
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte											
Ja	22	112,6 (110,2)	118,2 (127,7)	3,25 (5,48)	62	142,7 (150,9)	127,9 (158,7)	-24,68 (3,42)	-27,93 [-40,17; -15,70]	6,14	< 0,001
Nein	13	61,8 (96,9)	44,2 (75,5)	21,98 (7,99)	33	119,5 (126,9)	102,7 (114,6)	-22,47 (4,73)	-44,45 [-62,36; -26,54]	8,86	< 0,001
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien											
Definitiv	28	100,3 (114,7)	99,3 (124,4)	12,83 (5,56)	74	141,3 (152,2)	125,9 (157,0)	-24,87 (3,64)	-37,70 [-49,58; -25,82]	5,98	< 0,001
Möglich	7	73,3 (73,0)	52,2 (57,0)	-4,73 (7,89)	21	111,0 (102,4)	95,8 (89,3)	-20,20 (4,39)	-15,46 [-33,31; 2,38]	8,63	0,086

Studie	N	Placebo			Evolocumab			Evolocumab vs. Placebo			
		Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert	
Geschlecht											
Weiblich	8	124,3 (143,6)	146,7 (185,7)	30,46 (8,89)	29	131,4 (100,1)	118,6 (100,7)	-20,47 (4,84)	-50,93 [-70,81; -31,05]	9,74	< 0,001
Männlich	27	85,6 (94,8)	74,7 (86,3)	2,09 (5,47)	66	136,0 (158,6)	119,2 (160,9)	-25,61 (3,53)	-27,70 [-39,31; -16,08]	5,84	<0,001
Ethnische Herkunft											
Kaukasisch	31	92,3 (107,2)	92,7 (120,3)	10,97 (5,00)	86	138,3 (147,6)	124,4 (149,9)	-19,68 (3,10)	-30,65 [-41,09; -20,21]	5,26	< 0,001
Schwarz	1	117,0 (-)	138,0 (-)	- (-)	0	-	-	-	- [-; -]	-	-
Andere	3	111,7 (147,6)	34,0 (1,4)	46,20 (18,82)	9	99,8 (80,4)	71,7 (72,5)	-33,90 (10,72)	-80,10 [-126,94; -33,26]	20,25	0,004
DESCARTES											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
Geschlecht											
Weiblich	19	140,9 (149,7)	125,4 (132,5)	-8,58 (4,52)	44	134,0 (157,1)	106,5 (122,8)	-21,55 (3,30)	-12,97 [-23,21; -2,74]	5,11	0,014
Männlich	30	117,3 (125,2)	115,2 (128,7)	-1,39 (5,23)	69	90,8 (90,4)	72,1 (80,3)	-27,71 (3,52)	-26,31 [-37,76; -14,86]	5,76	< 0,001

Studie	Placebo			Evolocumab			Evolocumab vs. Placebo				
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.</p> <p>Studie 20110109: Basierend auf LDL-C Ultrazentrifugation; Studie 20110117: Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.</p> <p>b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Placebo in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.</p> <p>c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>											

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Ezetimib				Evolocumab				Evolocumab vs. Ezetimib		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
LAPLACE-2											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
Hypertonie											
Ja	28	82,5 (84,4)	96,1 (94,3)	16,39 (6,21)	59	80,6 (94,2)	60,8 (78,5)	-25,51 (5,27)	-41,90 [-54,74; -29,06]	6,45	< 0,001
Nein	5	59,2 (99,9)	51,8 (79,1)	-2,50 (14,36)	19	87,9 (97,6)	73,2 (82,4)	-25,83 (9,30)	-23,33 [-49,40; 2,75]	12,41	0,076
Glukose-Intoleranz-Status											
T2DM	10	77,9 (57,9)	88,3 (88,7)	11,34 (9,79)	15	54,1 (67,0)	37,4 (51,9)	-22,97 (7,68)	-34,31 [-59,13; -9,49]	11,86	0,009
MS	11	100,5 (102,0)	124,9 (111,1)	7,87 (12,05)	24	98,3 (114,5)	77,3 (98,3)	-16,12 (9,19)	-23,99 [-42,97; -5,01]	9,28	0,015
Keines von beiden	12	60,3 (91,1)	61,3 (75,7)	20,85 (10,07)	39	83,5 (89,6)	66,3 (74,6)	-37,06 (9,98)	-57,90 [-76,24; -39,57]	9,10	< 0,001

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Evolocumab vs. Ezetimib				
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^a MW (SE)	MWD ^b [95 %-KI]	SE	p-Wert
LAPLACE-2											
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UC: Ultrazentrifugation</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder > 400 mg/dl für Triglyzeride werden diese durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.</p> <p>a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.</p> <p>b: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz mit Ezetimib in der gleichen Gruppe wie die Referenz, Angabe in %.</p> <p>c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.</p>											

Studie RUTHERFORD-2

Im Hinblick auf die geographische Region wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf in allen Subgruppen durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (geographische Region (Nordamerika): adj. MWD -30,22 % (13,20 %), 95 %-KI [-57,34 %; -3,10 %], p-Wert = 0,030; geographische Region (Europa): adj. MWD -26,87 % (5,95 %), 95 %-KI [-38,77 %; -14,96 %], p-Wert < 0,001; geographische Region (andere): adj. MWD -53,48 % (12,31 %), 95 %-KI [-78,87 %; -28,08 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet und in allen Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den LDL-C-Wert beim Screening (< Median, ≥ Median (160 mg/dl)) wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (LDL-C-Wert beim Screening (< 160 mg/dl): adj. MWD -26,89 % (6,28 %), 95 %-KI [-39,41 %; -14,37 %], p-Wert < 0,001; LDL-C-Wert beim Screening (≥ 160 mg/dl): adj. MWD -43,01 % (8,21 %), 95 %-KI [-59,56 %; -26,47 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte (Ja): adj. MWD -27,93 % (6,14 %), 95 %-KI [-40,17 %; -15,70 %], p-Wert < 0,001; frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte (Nein): adj. MWD -44,45 % (8,86 %), 95 %-KI [-62,36 %; -26,54 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den HeFH-Status über die Simon Broome-Kriterien wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien (definitiv): adj. MWD -37,70 % (5,98 %), 95 %-KI [-49,58 %; -25,82 %], p-Wert < 0,001; HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien (möglich): adj. MWD -15,46 % (8,63 %), 95 %-KI [-33,31 %; 2,38 %], p-Wert = 0,086) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet, jedoch nur in der Subgruppe mit definitivem HeFH-Status statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das Geschlecht wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Geschlecht (weiblich): adj. MWD -50,93 % (9,74 %), 95 %-KI [-70,81 %; -31,05 %], p-Wert < 0,001; Geschlecht (männlich): adj. MWD -27,70 % (5,84 %), 95 %-KI [-39,31 %; -16,08 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf die ethnische Herkunft wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (ethnische Herkunft (kaukasisch): adj. MWD -30,65 % (5,26 %), 95 %-KI [-41,09 %; -20,21 %], p-Wert < 0,001; ethnische Herkunft (andere): adj. MWD -80,10 % (20,25 %), 95 %-KI [-126,94 %; -33,26 %], p-Wert = 0,004;) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant. Bei Patienten mit schwarzer

ethnischer Herkunft konnte in keinem der Studienarme die Erreichung des Zielwertes LDL-C < 100 mg/dl beobachtet werden.

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf das Geschlecht wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Geschlecht (weiblich): adj. MWD -12,97 % (5,11 %), 95 %-KI [-23,21 %; -2,74 %], p-Wert < 0,001; Geschlecht (männlich): adj. MWD -26,31 % (5,76 %), 95 %-KI [-37,76 %; -14,86 %], p-Wert = 0,014;) (Tabelle 4-74). Der Effekt ist gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Studie LAPLACE-2

Im Hinblick auf Hypertonie wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Hypertonie (Ja): adj. MWD -41,90 % (6,45 %), 95 %-KI [-54,74 %; -29,06 %], p-Wert < 0,001; Hypertonie (Nein): adj. MWD -23,33 % (12,41 %), 95 %-KI [-49,40 %; 2,75 %], p-Wert = 0,076) (Tabelle 4-75). Der Effekt ist gleichgerichtet, jedoch nur in der Subgruppe mit Hypertonie statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den Glukose-Intoleranz-Status wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Glukose-Intoleranz-Status (T2DM): adj. MWD -34,31 % (11,86 %), 95 %-KI [-59,13 %; -9,49 %], p-Wert = 0,009; Glukose-Intoleranz-Status (MS): adj. MWD -23,99 % (9,28 %), 95 %-KI [-42,97 %; -5,01 %], p-Wert = 0,015; Glukose-Intoleranz-Status (keines von beiden): adj. MWD -57,90 % (9,10 %), 95 %-KI [-76,24 %; -39,57 %], p-Wert < 0,001;) (Tabelle 4-75). Der Effekt ist gleichgerichtet und in allen Subgruppen statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE

Tabelle 4-76: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,323
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,607
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,232
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,581
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C-Wert beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,659
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,558
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,195
Hypertonie	ja, nein	p = 0,419
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,023
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	p = 1,000
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,503
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,635
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	p = 0,326
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	p = 1,000

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,674
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 0,792
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,768
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,860
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,168
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,269
Hypertonie	ja, nein	p = 0,458
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,286
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 0,048
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+ Ezetimib 10 mg	p = 0,858
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

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

Tabelle 4-77: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf Wochen (Studie LAPLACE-2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,151
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,374
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,788
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,715
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C-Wert beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	p = 0,346
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,379
Hypertonie	ja, nein	p = 1,000
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,277
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,625
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,473
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	p = 0,392

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin		
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		
c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atrovastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.		
d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.		

Für den Endpunkt „Inzidenz von UE“ über zwölf Wochen ergab sich für die Studie RUTHERFORD-2 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn. Des Weiteren ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Raucherstatus. Für die Studie DESCARTES wurde ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Triglyzeride zu Studienbeginn ermittelt. Es ergab sich ein Beleg für die Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Glukose-Intoleranz-Status. Für die Studie LAPLACE-2 konnte ein Hinweis auf Interaktionen zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht, aber keine Belege für die Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen identifiziert werden.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													p-Wert ^a
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	S E	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (424,5 ng/ml))														
< 424.5	15	10 (66,7%)	28	19 (67,9%)	1,06	0,68	[0,28; 4,01]	1,02	0,22	[0,66; 1,58]	1,2*	15,0	[-28,3; 30,7]	1,000
≥ 424.5	15	4 (26,7%)	63	38 (60,3%)	4,18	0,64	[1,20; 14,60]	2,26	0,44	[0,95; 5,36]	33,7*	13,0	[8,2; 59,1]	0,023
Raucherstatus														
Ja	5	0 (0,0%)	16	11 (68,8%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	68,8*	11,6	[46,0; 91,5]	0,012
Nein	30	19 (63,3%)	79	47 (59,5%)	0,85	0,44	[0,36; 2,03]	0,94	0,17	[0,68; 1,30]	-3,8*	10,4	[-24,2; 16,5]	0,827
DESCARTES														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (200 mg/dl))														
< 200	42	26 (61,9%)	101	71 (70,3%)	1,46	0,39	[0,68; 3,10]	1,14	0,14	[0,87; 1,49]	8,4*	8,8	[-8,8; 25,6]	0,334
≥ 200	7	5 (71,4%)	12	5 (41,7%)	0,29	1,02	[0,04; 2,11]	0,58	0,42	[0,26; 1,32]	-29,8*	22,2	[-73,3; 13,8]	0,350
Glukose-Intoleranz-Status														
T2DM	12	10 (83,3%)	22	12 (54,5%)	0,24	0,89	[0,04; 1,36]	0,65	0,23	[0,41; 1,03]	-28,8*	15,1	[-58,4; 0,8]	0,140
MS	22	10 (45,5%)	36	25 (69,4%)	2,73	0,56	[0,91; 8,18]	1,53	0,26	[0,92; 2,54]	24,0*	13,1	[-1,7; 49,7]	0,098
Keines von beiden	15	11 (73,3%)	55	39 (70,9%)	0,89	0,66	[0,25; 3,20]	0,97	0,18	[0,68; 1,37]	-2,4*	13,0	[-27,8; 23,0]	1,000

Evolocumab vs. Placebo														
<i>Studie</i>	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	S E	[95 %-KI]	
<p>FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler</p> <p>N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.</p> <p>a: Basierend auf Fishers exaktem Test.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>														

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

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													p-Wert ^a
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
LAPLACE-2														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Geschlecht														
Weiblich	10	2 (20,0%)	21	8 (38,1%)	2,46	0,91	[0,41; 14,63]	1,90	0,69	[0,49; 7,38]	18,1*	16,5	[-14,2; 50,4]	0,428
Männlich	23	10 (43,5%)	57	14 (24,6%)	0,42	0,52	[0,15; 1,18]	0,56	0,33	[0,29; 1,08]	-18,9*	11,8	[-42,1; 4,2]	0,112
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler														
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.														
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atorvastatin Kohorte erhielten.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Studie RUTHERFORD-2

Im Hinblick auf die PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ($<$ Median, \geq Median (424,5 ng/ml) wurde eine höhere Inzidenz von UE über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ($<$ 424,5 ng/ml): RR 1,02 (0,22), 95 %-KI [0,66; 1,58], p-Wert = 1,000; PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (\geq 424,5 ng/ml): RR 2,26 (0,44), 95 %-KI [0,95; 5,36], p-Wert = 0,023) (Tabelle 4-78). Der Effekt ist gleichgerichtet, jedoch nur in der Subgruppe PCSK9-Konzentration \geq 424.5 ng/ml statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den derzeitigen Raucherstatus wurde eine statistisch signifikante höhere Inzidenz von UE über zwölf Wochen in der Subgruppe Raucher durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Raucherstatus (ja): ARR 68,8 % (11,6 %), 95 %-KI [46,0 %; 91,5 %], p-Wert = 0,012). In der Subgruppe Nichtraucher wurde eine leicht niedrigere Inzidenz von UE über zwölf Wochen als in der Subgruppe Raucher durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Raucherstatus (nein): RR 0,94 (0,17), 95 %-KI [0,68; 1,30], p-Wert = 0,827) (Tabelle 4-78). Das Ergebnis ist nur in der Subgruppe Raucher statistisch signifikant. Die Effekte bezüglich der Subgruppe Raucherstatus waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation durch den Raucherstatus auf die Inzidenz von UE über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf die Triglyzerid-Werte zu Studienbeginn ($<$ Median; \geq Median (200 mg/dl) wurde eine höhere Inzidenz von UE während 52 Wochen in der Subgruppe Triglyzeride $<$ 200 mg/dl durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Triglyzeride zu Studienbeginn ($<$ 200 mg/dl): RR 1,14 (0,14), 95 %-KI [0,87; 1,49], p-Wert = 0,334) (Tabelle 4-78). In der Subgruppe Triglyzeride \geq 200 mg/dl wurde eine niedrigere Inzidenz von UE während 52 Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Triglyzeride zu Studienbeginn (\geq 200 mg/dl): RR 0,58 (0,42), 95 %-KI [0,26; 1,32], p-Wert = 0,350). Die Effekte bezüglich der Triglyzeride zu Studienbeginn waren heterogen in den einzelnen Subgruppen, jedoch waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Daher konnte eine Effektmodifikation der Subgruppe Triglyzeride zu Studienbeginn auf die Inzidenz von UE während 52 Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Im Hinblick auf den Glukose-Intoleranz-Status wurde eine niedrigere Inzidenz von UE während 52 Wochen in den Subgruppen T2DM und Keines von beiden durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Glukose-Intoleranz-Status (T2DM): RR 0,65 (0,23), 95 %-KI [0,41; 1,03], p-Wert = 0,140; Glukose-Intoleranz-Status (Keines von beiden): RR 0,97 (0,18), 95 %-KI [0,68; 1,37], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-78). Bei Patienten mit MS ergab sich eine höhere Inzidenz von UE im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (Glukose-Intoleranz-Status (MS): RR 1,53 (0,26), 95 %-KI [0,92; 2,54], p-Wert = 0,098). Die Effekte bezüglich des Glukose-Intoleranz-Status waren heterogen in den einzelnen Subgruppen, allerdings waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Daher

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

konnte keine Effektmodifikation des Glukose-Intoleranz-Status der Patienten auf die Inzidenz von UE während 52 Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse abgeleitet werden.

Studie LAPLACE-2

Im Hinblick auf das Geschlecht wurde eine höhere Inzidenz von UE über zwölf Wochen in der Subgruppe der weiblichen Patienten unter Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib beobachtet (Geschlecht (weiblich): RR 1,90 (0,69), 95 %-KI [0,49; 7,38], p-Wert = 0,428) (Tabelle 4-79). Bei den männlichen Patienten ergab sich eine niedrigere Inzidenz von UE im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (Geschlecht (männlich): RR 0,56 (0,33), 95 %-KI [0,29; 1,08], p-Wert = 0,112) (Tabelle 4-79). Die Effekte bezüglich des Geschlechts waren heterogen in den einzelnen Subgruppen, aber die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Daher konnte eine Effektmodifikation des Geschlechtes auf die Inzidenz von UE über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von diabetesbezogenen UE

Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 1,000
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C-Wert beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	p = 0,444
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,440
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 0,459
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären	ja, nein	p = 0,474

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Erkrankungsgeschichte		
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,438
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	p = 1,000
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,463
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 1,000
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	p = 1,000
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	p = 1,000
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median \geq Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
	Ezetimib 10 mg	
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

In der Studie LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten keine diabetesbezogenen UE auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung der Subgruppen verzichtet.

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von diabetesbezogenen UE“ konnten in der Studie DESCARTES keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bei keinem der Patienten ein diabetesbezogenes UE auftrat. In der Studie RUTHERFORD-2 ergaben sich keine Hinweise oder Belege auf eine Interaktion mit der Behandlung. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von diabetesbezogenen UE für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Hepatitis C bezogenen Ereignissen

In den Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten keine Hepatitis C bezogenen Ereignisse auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung der Subgruppen verzichtet.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen

Tabelle 4-81: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	nicht berechenbar
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,094
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,447
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,370
Hypertonie	ja, nein	p = 0,360
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,398
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,248
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+ Ezetimib 10 mg	p = 1,000
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

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

Tabelle 4-82: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin		
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atrovastatin Kohorte erhielten.		
c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atrovastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.		
d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.		

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Hypersensitivitäts-Ereignissen“ konnten in den Studien RUTHERFORD-2 und LAPLACE-2 keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bzw. mit Ezetimib bei keinem der Patienten unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse auftraten. In der Studie DESCARTES ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht.

Dieser wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DESCARTES)

		Evolocumab vs. Placebo													
		Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
Studie	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]		
DESCARTES															
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
Geschlecht															
Weiblich	19	0 (0,0%)	44	2 (4,5%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	4,5*	3,1	[-1,6; 10,7]	1,000	
Männlich	30	3 (10,0%)	69	0 (0,0%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-10,0*	5,5	[-20,7; 0,7]	0,026	
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 verabreicht. a: Basierend auf Fishers exaktem Test. b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. *Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf das Geschlecht wurde eine höhere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über 52 Wochen in der Subgruppe der weiblichen Patienten unter der Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo beobachtet (Geschlecht (weiblich): ARR 4,5 % (3,1 %), 95 %-KI [-1,6 %; 10,7 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-83). Bei den männlichen Patienten ergab sich eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (Geschlecht (männlich): ARR -10,0 % (5,5 %), 95 %-KI [-20,7 %; 0,7 %], p-Wert = 0,026) (Tabelle 4-83). Die Effekte bezüglich des Geschlechts waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über 52 Wochen gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation des Geschlechtes auf die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen während 52 Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle

Tabelle 4-84: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären	ja, nein	nicht berechenbar

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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Erkrankungsgeschichte		
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	nicht berechenbar
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	nicht berechenbar
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median \geq Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, \geq Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
	Ezetimib 10 mg	

Quelle: (Amgen Inc 2015)

C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet

b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.

d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.

Tabelle 4-85: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population ^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	nicht berechenbar
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atrovastatin Kohorte erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atrovastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ konnten in den Studien RUTHERFORD-2 , DESCARTES und LAPLACE-2 keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bzw. mit Ezetimib bei keinem der Patienten UE an der Einstichstelle auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von muskelbezogenen UE

In den Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten nach Framingham keine muskelbezogenen UE auf.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

Tabelle 4-86: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	nicht berechenbar
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+ Ezetimib 10 mg	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

In der Studie LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten nach Framingham keine Transaminaseerhöhungen sowie Leberfunktionsstörungen auf.

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen“ konnten in den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bei keinem der Patienten Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE*Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE*

Tabelle 4-87: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
RUTHERFORD-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 0,123
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,280
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C-Wert beim Screening	< 160 mg/dl [4,2 mmol/l], ≥ 160 mg/dl	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,474
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,525
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 1,000
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,528
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	p = 1,000
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,491
Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,451
HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien	definitiv, möglich	p = 1,000
Lipidregulierende Vorbehandlung	intensive Statingabe ^c , nicht-intensive Statingabe ^d	p = 1,000

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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Placebo
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
DESCARTES		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 1,000
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,661
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,582
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,595
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 0,171
Raucherstatus	ja, nein	p = 1,000
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 0,762
Basistherapie	Diät+Atorvastatin 10 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg, Diät+Atorvastatin 80 mg+Ezetimib 10 mg	p = 0,569
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Tabelle 4-88: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atorvastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 1,000
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,406
LDL-C-Wert beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	p = 0,260
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 1,000
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 0,214
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,315
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 1,000
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	p = 1,000
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	p = 1,000

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
Quelle: (Amgen Inc 2015)		
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atrovastatin Kohorte erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atrovastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Für den Endpunkt „Inzidenz von SUE“ über zwölf Wochen ergab sich für die Studie RUTHERFORD-2 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe ethnische Herkunft. Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Für die Studie DESCARTES wurde ein Hinweis auf Interaktionen zwischen der Behandlung und der Subgruppe Hypertonie ermittelt. Es ergab sich kein Beleg für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Für die Studie LAPLACE-2 ergaben sich keine Hinweise oder Belege auf eine Interaktion mit der Behandlung.

Die Hinweise werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf (RUTHERFORD-2) bzw. 52 Wochen (DESCARTES) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Placebo													
	Placebo		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^a
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
RUTHERFORD-2														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Ethnische Herkunft														
Kaukasisch	31	4 (12,9%)	86	2 (2,3%)	0,16	0,89	[0,03; 0,93]	0,18	0,84	[0,03; 0,94]	-10,6*	6,2	[-22,8; 1,6]	0,042
Schwarz	1	0 (0,0%)	0	0 (-%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-
Andere	3	0 (0,0%)	9	3 (33,3%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	33,3*	15,7	[2,5; 64,1]	0,509
DESCARTES														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Hypertonie														
Ja	33	5 (15,2%)	79	4 (5,1%)	0,30	0,71	[0,07; 1,19]	0,33	0,64	[0,10; 1,17]	-10,1*	6,7	[-23,2; 3,1]	0,121
Nein	16	0 (0,0%)	34	3 (8,8%)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	8,8*	4,9	[-0,7; 18,4]	0,542
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler														
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnersorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; zusätzlich zur Studienmedikation wurden Atorvastatin 10 mg, Atorvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg in der Studie 20110109 und Simvastatin ≥ 40 mg (oder äquivalent) oder ein anderes Statin in Kombination mit Ezetimib zu Studienbeginn in der Studie 20110117 verabreicht.														
a: Basierend auf Fishers exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.														
*Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Placebo wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Studie RUTHERFORD-2

Im Hinblick auf die ethnische Herkunft wurde eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von SUE über zwölf Wochen in der Subgruppe der Patienten mit schwarzer Ethnie durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (ethnische Herkunft (schwarz): RR 0,18 (0,84), 95 %-KI [0,03; 0,94], p-Wert = 0,042) (Tabelle 4-89). Bei Patienten anderer Ethnie ergab sich eine höhere Inzidenz von SUE im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (ethnische Herkunft (andere): ARR 33,3 % (15,7 %), 95 %-KI [2,5 %; 64,1 %], p-Wert = 0,509) (Tabelle 4-89). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Bei Patienten mit kaukasischer Herkunft konnte in keinem der beiden Studienarme das Auftreten von SUE beobachtet werden. Die Effekte bezüglich der ethnischen Herkunft waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von SUE über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation der ethnischen Herkunft auf die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Studie DESCARTES

Im Hinblick auf Hypertonie wurde eine niedrigere Inzidenz von SUE während 52 Wochen in der Subgruppe der Patienten mit bestehender Hypertonie durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo erreicht (Hypertonie (ja): RR 0,33 (0,64), 95 %-KI [0,10; 1,17], p-Wert = 0,121; Hypertonie (nein): ARR 8,8 % (4,9 %), 95 %-KI [-0,7 %; 18,4 %], p-Wert = 0,542) (Tabelle 4-89). Bei Patienten ohne Hypertonie traten zwar häufiger SUE im Evolocumab-Arm auf (Tabelle 4-89), aufgrund der zu geringen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen ist der Unterschied jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Die Effekte bezüglich der Hypertonie waren heterogen in den einzelnen Subgruppen, aber die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Daher konnte keine Effektmodifikation der Hypertonie auf die Inzidenz von SUE während 52 Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse abgeleitet werden.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE

In den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten nach Framingham keine Fälle von Therapieabbruch aufgrund von UE auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung der Subgruppen verzichtet.

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

Tabelle 4-90: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LAPLACE-2)

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b		
LAPLACE-2		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, Schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	nicht berechenbar
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 130 mg/dl [3,4 mmol/l], ≥ 130 mg/dl	nicht berechenbar
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	nicht berechenbar
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	nicht berechenbar
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Hypertonie	ja, nein	nicht berechenbar
Raucherstatus	ja, nein	nicht berechenbar
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	nicht berechenbar
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	nicht berechenbar
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM; MS; keines von beiden	nicht berechenbar
Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts	keine Statintherapie, nicht-intensive Statintherapie ^d , intensive Statintherapie ^c	nicht berechenbar
Quelle: (Amgen Inc 2015)		

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab+Atrovastatin vs. Ezetimib+Atrovastatin
<p>C: Cholesterin; BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; MS: Metabolisches Syndrom; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 80 mg qd Atrovastatin Kohorte erhielten.</p> <p>c: Intensive Statintherapie: der Patient bekommt täglich mindestens eines der folgenden Medikation verabreicht: Simvastatin 80 mg, Atrovastatin 40 mg (oder mehr), Rosuvastatin 20 mg (oder mehr), jegliches Statin in Kombination mit Ezetimib.</p> <p>d: Nicht-intensive Statintherapie: der Patient wurde mit mindestens einem Statin behandelt und hat keine intensive Statintherapie erhalten, wie definiert.</p>		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE“ konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Ezetimib kein Patient die Therapie aufgrund eines UE abbrach. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für Evolocumab 140 mg q2w oder 420 mg qm in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis bei erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Dabei wird ein Vergleich zwischen Evolocumab und einer Erweiterung der bestehenden lipidsenkenden Therapie (z. B. mit Ezetimib) oder der nicht-medikamentösen LDL-Apherese präsentiert. Dazu werden Daten aus den verblindeten, parallelen und multizentrischen Phase III RCT RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst. Die Zusammenfassung der Ergebnisse beschreibt nur Effektmodifikationen, für die der Endpunkt in der gesamten Zulassungspopulation statistisch signifikant war und für die sich ein Beleg (Interaktions p-Wert < 0,05) oder ein Hinweis (Interaktions p-Wert < 0,2) auf eine Effektmodifikation ergab.

Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie zu Statinen resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Placebo, von Studienbeginn bis Woche zwölf bzw. Woche 52 (RUTHERFORD-2: adj. MWD -60,0 % (3,95 %), 95 %-KI [-67,82 %; -52,17 %], p-Wert < 0,001; DESCARTES: adj MWD -54,84 % (4,83 %), 95 %-KI [-64,39 %; -45,30 %], p-Wert < 0,001). Die statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Wertes wurde durch die Responder-Analyse bei Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl nach zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) bzw. nach 52 Wochen (DESCARTES) bestätigt. Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: ARR 58,9 % (5,0 %), 95 %-KI [49,1 %; 68,8 %], p-Wert < 0,001; DESCARTES: RR 16,48 (0,70), 95 %-KI [4,21; 64,42], p-Wert < 0,001). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RUTHERFORD-2: RR 13,6 (0,69), 95 %-KI [3,53; 52,37], p-Wert < 0,001; DESCARTES: RR 2,78 (0,37), 95 %-KI [1,35; 5,72], p-Wert = 0,002).

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im

Vergleich zu Ezetimib von Studienbeginn bis Woche zwölf (LAPLACE-2: adj. MWD -42,23 % (6,98 %), 95 %-KI [-56,08 %; -28,38 %], p-Wert < 0,001). Die statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Wertes wurde von der Responder-Analyse bei Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl und < 100 mg/dl nach zwölf Wochen bestätigt. Hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 70 mg/dl erreichten Patienten im Evolocumab-Arm statistisch signifikant häufiger den Zielwert im Vergleich zu Patienten im Ezetimib-Arm (LAPLACE-2: RR 1,54 (0,18), 95 %-KI [1,09; 2,19], p-Wert = 0,003). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (LAPLACE-2: RR 1,66 (0,28), 95 %-KI [0,96; 2,87], p-Wert = 0,016).

Eine Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Ergebnisse zwischen den Auswertungen zur Veränderung des LDL-C-Wertes der Hochrisikopatientenpopulation auf Basis der Definition des Framingham- und des PROCAM-Scores zeigte konsistente Ergebnisse. Die Betrachtung der Auswertungen zur gesamten Studienpopulation zeigte ebenfalls konsistente Ergebnisse.

Subgruppenanalyse zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf ergaben sich in der Studie RUTHERFORD-2 keine Hinweise (p-Wert < 0,2) oder Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen.

Bei einer Studiendauer von 52 Wochen konnten in der Studie DESCARTES Hinweise (p-Wert < 0,2) auf Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen ethnische Herkunft, LDL-C-Wert zu Studienbeginn und Glukose-Intoleranz-Status identifiziert werden. Darüber hinaus ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen waren statistisch signifikant und die Effekte jeweils gleichgerichtet, daher konnten keine Effektmodifikationen der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion aus der Studie DESCARTES durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

In der Studie LAPLACE-2 ergab sich ein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Hypertonie. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen waren statistisch signifikant und die Effekte gleichgerichtet, daher konnte keine Effektmodifikation der Hypertonie durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie zu Statinen resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Placebo, von Studienbeginn bis Woche zwölf bzw. Woche 52 (RUTHERFORD-2: adj. MWD -33,08 % (5,08 %), 95 %-KI [-43,13 %; -23,03 %], p-Wert < 0,001; DESCARTES: adj. MWD -20,60 % (4,00 %), 95 %-KI [-28,51 %; -12,69 %], p-Wert < 0,001).

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzungstherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Reduktion des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit primärer

Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu Ezetimib von Studienbeginn bis Woche zwölf (LAPLACE-2: adj. MWD -38,84 % (5,62 %), 95 %-KI [-49,98 %; -27,70 %], p-Wert < 0,001).

Subgruppenanalyse zur prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ nach zwölf Wochen ergaben sich vier Hinweise (p-Wert < 0,2) auf Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen geographische Region, LDL-C-Wert beim Screening, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte und HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien. Es ergaben sich zwei Belege (p-Wert < 0,05) für Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht und ethnische Herkunft. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen waren für geographische Region, LDL-C-Wert beim Screening und frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte statistisch signifikant, für den HeFH-Status nach Simon Broome-Kriterien war lediglich das Ergebnis für die Subgruppe Definitiv statistisch signifikant. Die Effekte in den einzelnen Subgruppen waren gleichgerichtet, daher konnten keine Effektmodifikationen der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion aus der Studie RUTHERFORD-2 durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ nach 52 Wochen konnte in der Studie DESCARTES ein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht identifiziert werden. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen waren statistisch signifikant und die Effekte jeweils gleichgerichtet, daher konnte keine Effektmodifikationen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ nach zwölf Wochen konnte in der Studie LAPLACE-2 ein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Hypertonie und ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Glukose-Intoleranz-Status identifiziert werden. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen waren für den Glukose-Intoleranz-Status statistisch signifikant, in der Subgruppenanalyse Hypertonie war lediglich das Ergebnis für die Subgruppe Ja statistisch signifikant. Die Effekte in den einzelnen Subgruppen waren gleichgerichtet, daher konnten keine Effektmodifikationen der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion aus der Studie LAPLACE-2 durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse

Inzidenz von UE

UE über zwölf Wochen und während 52 Wochen traten bei Patienten im Evolocumab-Arm minimal häufiger auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: RR 1,12 (0,18), 95 %-KI [0,80; 1,59], p-Wert = 0,548; DESCARTES: 1,06 (0,13), 95 %-KI [0,83; 1,36], p-Wert = 0,718). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Über zwölf Wochen ergab die Behandlung mit Evolocumab eine niedrigere Inzidenz von UE im Vergleich zur Behandlung mit Ezetimib (LAPLACE-2: RR 0,78 (0,29), 95 %-KI [0,44; 1,38], p-Wert = 0,500). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse bezüglich der Inzidenz von UE bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind in allen drei Studien konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation.

Inzidenz von diabetesbezogenen UE

Die Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm niedriger als im Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: RR 0,37 (1,40), 95 %-KI [0,02; 5,73], p-Wert = 0,468). Während 52 Wochen ergab die Behandlung mit Evolocumab eine geringfügig höhere Inzidenz von diabetesbezogenen UE im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (DESCARTES: ARR 2,7 % (1,5 %), 95 %-KI [-0,3 %; 5,6 %], p-Wert = 0,554). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse bezüglich der Inzidenz von diabetesbezogenen UE bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind in den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation.

In der Studie LAPLACE-2 konnte bei Analyse der Hochrisikopatienten nach Framingham in keinem Studienarm das Auftreten von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen beobachtet werden. Bei Betrachtung der Auswertungen der gesamten Studienpopulation lag die Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Ezetimib-Arm (LAPLACE-2: RR 1,58 (1,06), 95 %-KI [0,20; 12,59], p-Wert = 1,000). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Inzidenz von Hepatitis C bezogenen Ereignissen

In keinem der Studienarme der drei Studien konnte ein Auftreten von Hepatitis C bezogenen Ereignissen beobachtet werden, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen

Unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: ARR 4,2 % (2,1 %), 95 %-KI [0,2 %; 8,2 %], p-Wert = 0,574). Während 52 Wochen ergab die Behandlung mit Evolocumab eine niedrigere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (DESCARTES: RR 0,29 (0,90), 95 %-KI [0,05; 1,68], p-Wert = 0,163). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Ezetimib-Arm (LAPLACE-2: ARR 1,3 % (1,3 %), 95 %-KI [-1,2 %; 3,8 %], p-Wert = 1,000). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind in den Studien RUTHERFORD-2 und LAPLACE-2 konsistent zu den Ergebnissen der gesamten

Studienpopulation. Bei Betrachtung der Auswertungen der Gesamtpopulation aus der Studie DESCARTES lag die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen während 52 Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Vergleich zum Placebo-Arm (DESCARTES: RR 1,10 (0,29), 95 %-KI [0,62; 1,96], p-Wert = 0,879). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Inzidenz von UE an der Einstichstelle

Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle lag im Evolocumab-Arm minimal höher als im Placebo-Arm, über zwölf bzw. 52 Wochen (RUTHERFORD-2: ARR 3,2 % (1,8 %), 95 %-KI [-0,4 %; 6,7 %], p-Wert = 0,563; DESCARTES: ARR 4,4 % (1,9 %), 95 %-KI [0,6 %; 8,2 %], p-Wert = 0,324). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen lag im Evolocumab-Arm minimal höher als im Ezetimib-Arm (LAPLACE-2: ARR 2,6 % (1,8 %), 95 %-KI [-0,9 %; 6,1 %], p-Wert = 1,000). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind in den Studien DESCARTES und LAPLACE-2 konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie RUTHERFORD-2 lag die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm niedriger als im Vergleich zum Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: RR 1,61 (0,56), 95 %-KI [0,54; 4,82], p-Wert = 0,442). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Inzidenz von muskelbezogenen UE

Muskelbezogene UE traten in keiner der Studien auf, deshalb wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf bzw. 52 Wochen traten minimal häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm auf als bei Patienten im Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: ARR 2,1 % (1,5 %), 95 %-KI [-0,8 %; 5,0 %], p-Wert = 1,000; DESCARTES: ARR 0,9 % (0,9 %), 95 %-KI [-0,8 %; 2,6 %], p-Wert = 1,000). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich zwischen Evolocumab und Ezetimib über zwölf Wochen (LAPLACE-2) konnte bei keinem Studienteilnehmer ein UE dieser Art festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Analyse bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind in den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation.

In der Studie LAPLACE-2 konnte bei der Analyse von Hochrisikopatienten nach Framingham in keinem Studienarm das Auftreten von Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen beobachtet werden. Bei Betrachtung der Auswertungen der gesamten Studienpopulation lag die Inzidenz von diabetesbezogenen UE im Evolocumab-Arm niedriger als im Ezetimib-Arm (LAPLACE-2: RR 0,79 (1,12), 95 %-KI [0,09; 7,05], p-Wert = 0,595). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend ergeben sich für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für AESI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Evolocumab und der Behandlung mit Placebo über zwölf bzw. 52 Wochen. Dasselbe Ergebnis kann beim Vergleich zwischen der Behandlung mit Evolocumab und der Behandlung mit Ezetimib über zwölf Wochen abgeleitet werden.

Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen

Inzidenz von UE

Für den Endpunkt „Inzidenz von UE“ über zwölf Wochen ergab sich in der Studie RUTHERFORD-2 ein Hinweis auf Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn. Darüber hinaus ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Raucherstatus. Das Ergebnis der Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn war lediglich in Kategorisierung PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ≥ 424.5 ng/ml statistisch signifikant und die Effekte waren gleichgerichtet. Die Effekte bezüglich der Subgruppe Raucherstatus waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnten keine Effektmodifikationen der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion aus der Studie RUTHERFORD-2 durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Bei einer Studiendauer von 52 Wochen konnten in der Studie DESCARTES ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Triglyzeride zu Studienbeginn identifiziert werden. Darüber hinaus ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Glukose-Intoleranz-Status. Die Effekte bezüglich der Triglyzeride zu Studienbeginn und des Glukose-Intoleranz-Status waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Daher konnten keine Effektmodifikationen der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion aus der Studie DESCARTES durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „Inzidenz von UE“ über zwölf Wochen ergab sich für die Studie LAPLACE-2 ein Hinweis auf Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht. Die Effekte bezüglich des Geschlechts waren heterogen in den einzelnen Subgruppen, aber die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Daher konnte keine Effektmodifikation des Geschlechtes durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Inzidenz von diabetesbezogenen UE

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von diabetesbezogenen UE“ über zwölf Wochen ergaben sich in der Studie RUTHERFORD-2 keine Hinweise oder Belege auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. In der Studie DESCARTES konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bei keinem Patienten diabetesbezogenen UE auftraten.

In der Studie LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten keine diabetesbezogenen UE auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Inzidenz von Hepatitis C bezogenen Ereignissen

In den Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten keine Hepatitis C bezogene Ereignisse auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Inzidenz von Hypersensitivitäts-Ereignissen

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen“ konnten in der Studie RUTHERFORD-2 keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bei keinem Patienten unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse auftraten. In der Studie DESCARTES ergab sich ein Hinweis auf Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht. Die Effekte bezüglich des Geschlechts waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen während 52 Wochen gleichgerichtet. Daher konnte keine Effektmodifikation des Geschlechtes durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen“ konnten in der Studie LAPLACE-2 keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Ezetimib bei keinem Patienten unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Inzidenz von UE an der Einstichstelle

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ konnten in den Studien RUTHERFORD-2, DESCARTES keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bei keinem Patienten UE an der Einstichstelle auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ konnten in der Studie LAPLACE-2 keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Ezetimib bei keinem Patienten UE an der Einstichstelle auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Inzidenz von muskelbezogenen UE

Für den Endpunkt „Inzidenz von muskelbezogenen UE“ traten in keiner der Studien (RUTHERFORD-2, DESCARTES und LAPLACE-2) in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten muskelbezogenen UE auf, daher wird auf eine Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen“ konnten in den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Placebo bei keinem Patienten Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen auftraten.

In der Studie LAPLACE-2 traten in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten keine Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen auf. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

SUE

Die Inzidenz von SUE lag im Evolocumab-Arm niedriger als im Placebo-Arm, über zwölf bzw. 52 Wochen (RUTHERFORD-2: RR 0,46 (0,64), 95 %-KI [0,13; 1,62], p-Wert = 0,250; DESCARTES: RR 0,61 (0,56), 95 %-KI [0,20; 1,82], p-Wert = 0,514). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von SUE lag im Evolocumab-Arm niedriger als im Ezetimib-Arm über zwölf Wochen (LAPLACE-2: RR 0,85 (1,21), 95 %-KI [0,08; 9,01], p-Wert = 1,000). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tödliche UE traten bei keinem der Patienten auf, aus diesem Grund wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Bei Betrachtung der Auswertungen der gesamten Studienpopulation aus RUTHERFORD-2 lag die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm niedriger als im Placebo-Arm (RUTHERFORD-2: RR 0,69 (0,57), 95 %-KI [0,23; 2,14], p-Wert = 0,541). Bei DESCARTES lag die Inzidenz von SUE über 52 Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher im Vergleich zum Placebo-Arm (DESCARTES: RR 1,28 (0,32), 95 %-KI [0,68; 2,40], p-Wert = 0,522). In der LAPLACE-2-Studie lag die Inzidenz von SUE über zwölf Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Ezetimib-Arm (LAPLACE-2: RR 2,28 (0,73), 95 %-KI [0,54; 9,58], p-Wert = 0,411). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Inzidenz von SUE waren in allen drei Studien statistisch nicht signifikant.

Subgruppenanalyse zu SUE

Für den Endpunkt „Inzidenz von SUE“ über zwölf Wochen ergab sich in der Studie RUTHERFORD-2 ein Hinweis auf Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe ethnische Herkunft. Die Effekte bezüglich der ethnischen Herkunft waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von SUE über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnte keine Effektmodifikation der ethnischen Herkunft durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „Inzidenz von SUE“ über 52 Wochen ergab sich in der Studie DESCARTES ein Hinweis auf Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Hypertonie. Die Effekte hinsichtlich der Hypertonie waren heterogen in den einzelnen Subgruppen, aber die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Daher konnte

keine Effektmodifikation der Hypertonie durch die Behandlung mit Evolocumab abgeleitet werden.

In der Studie LAPLACE-2 ergaben sich keine Hinweise oder Belege auf einen Interaktion mit der Behandlung.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Im Vergleich zwischen Evolocumab und Placebo über zwölf Wochen (RUTHERFORD-2) konnten in keinem der Studienarme ein Fall von Therapieabbruch aufgrund von UE beobachtet werden.

In der Studie DESCARTES konnte bei der Analyse von Hochrisikopatienten nach Framingham in keinem Studienarm das Auftreten von Therapieabbruch aufgrund von UE über 52 Wochen beobachtet werden. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation lag die Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über 52 Wochen im Evolocumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (DESCARTES: RR 2,18 (0,64), 95 %-KI [0,63; 7,61], p-Wert = 0,288). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen lag im Studienarm zu Evolocumab höher im Vergleich zu Ezetimib (LAPLACE-2: ARR 3,8 % (2,2 %), 95 %-KI [-0,4 %; 8,1 %], p-Wert = 0,553). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Analyse zu Hochrisikopatienten nach Framingham sind in der Studie LAPLACE-2 konsistent zu den Ergebnissen bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation.

Subgruppenanalyse zu Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE“ traten in den Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES in der Patientengruppe der Hochrisikopatienten keine Fälle von Therapieabbruch aufgrund von UE auf.

In der Studie LAPLACE-2 konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Ezetimib kein Patient die Therapie aufgrund eines UE abbrach. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte von Evolocumab über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden. Bei den Interaktionstests für Subgruppeneffekte konnte für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation identifiziert werden, für welche sich zugleich ein Beleg oder Hinweis (Interaktions p-Wert < 0,05 bzw. < 0,2) ableiten ließ. Es wurden weniger Belege und Hinweise auf Interaktion entdeckt als durch reinen Zufall zu erwarten war. Die Unterschiede in den Subgruppen sind daher als zufällig anzusehen und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht berücksichtigt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-92: 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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Es wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

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 4-96: 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 wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

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 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

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 wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

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 wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es wurden 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 wurden 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 4-99: 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 wurden 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 wurden 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 wurden 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 wurden 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.

Die in Modulteil A präsentierte LAPLACE-2-Studie stellt einen direkten Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, bei Hochrisikopatienten (kardiovaskuläres Risiko > 20 % innerhalb der nächsten zehn Jahre oder Sekundärprävention) mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie dar. In beiden Armen erfolgte eine kombinierte Behandlung mit einer maximal möglichen Statin-Dosis. Bei dieser Studie handelt es sich um eine qualitativ hochwertige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase III Studie mit

randomisierter Statin-Basistherapie. Patienten im betrachteten Ausschnitt der LAPLACE-2-Studie erhielten neben Evolocumab bzw. Ezetimib eine Statintherapie mit Atorvastatin 80 mg qd. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten von einer niedrigeren oder vergleichbaren Statin-Anfangsdosis auf diese Hochdosis randomisiert, weshalb die Voraussetzung des Anwendungsgebiets zu Evolocumab „[...] mit der maximal tolerierten Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen“ erfüllt ist (Amgen Europe B.V. 2015a). Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die LAPLACE-2-Studie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2014). Ein Zusatznutzen für Evolocumab wird im Folgenden auf Basis der Studie LAPLACE-2 beansprucht.

Zur Unterstützung des Zusatznutzenanspruchs auf Basis der LAPLACE-2-Studie werden zwei placebokontrollierte Phase III RCT zu Evolocumab in der Zielpopulation (Hochrisikopatienten mit kardiovaskulärem Risiko > 20 % oder Sekundärprävention) dargestellt: RUTHERFORD-2 wird im Hinblick auf die vergleichbare Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei der HeFH-Population, die aufgrund der genetischen Disposition eine Sonderstellung einnimmt, präsentiert (siehe auch Modul 3.2 A). DESCARTES wird aufgrund der Langzeitwirksamkeit, -sicherheit und -verträglichkeit über 52 Wochen dargestellt. Beide Studien sind aufgrund der hohen Qualität ebenfalls der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Die Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES stützen die konsistente, nachhaltige LDL-C-Senkung von Evolocumab unabhängig von dem betrachteten Patientenkollektiv sowie der lipidsenkenden Basistherapie.

Alle Studienteilnehmer (Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung mit Evolocumab und Ezetimib verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Gruppen sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde die Studie im double-dummy-Design durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplan, der vor Studienbeginn von Dritten erstellt wurde. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppeneinteilung für die bestehende Statintherapieintensität zu Studienbeginn stratifiziert.

Die Identifikation der Zielpopulation in den benannten Studien, Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in der Primärprävention, erfolgte auf Basis der Risikofaktoren des Framingham-Scores (> 20 % kardiovaskuläres Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre). Patienten in der Sekundärprävention waren per se dem Hochrisikokollektiv zuzuordnen. Die patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der definierten Patientenpopulation berechnet. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte unter Anwendung des in Deutschland erhobenen PROCAM-Scores zur Definition der Primärpräventions-Zielpopulation - Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre > 20 % - durchgeführt. Die Ergebnisse auf Basis des PROCAM- und des Framingham-Scores wurden gegenübergestellt und verglichen. Es konnten hierbei keine relevanten Unterschiede zwischen den Auswertungen der Hochrisiko-Populationen mittels der beiden Scores beobachtet werden. Folglich weisen die präsentierten Ergebnisse zum Nachweis des Zusatznutzens eine hohe Validität und Aussagekraft für die Hochrisiko-Zielpopulation von Evolocumab auf.

Die Analyse des Endpunktes „Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ war a priori für die Studie definiert. Der LDL-C-Wert entspricht der aktuellen europäischen ESC / EAS-Leitlinie (Reiner et al. 2011). Post hoc erfolgte zusätzlich die Responder-Analyse zum „Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl“, um eine Übereinstimmung mit den Empfehlungen der deutschen Therapieleitlinien zu Fettstoffwechselstörungen der AkdÄ zu gewährleisten (AkdÄ 2012). Da dieser Zielwert über dem ursprünglich für die Studie festgelegten LDL-C-Zielwert liegt, war es erforderlich, einen Teil der Patienten, die bereits zu Beginn der Studie einem Wert ≤ 100 mg/dl, aber ≥ 70 mg/dl aufwiesen, aus der post hoc-Analyse auszuschließen. Der Anteil der Patienten, die auf Basis der geschilderten LDL-C-Werte zu Studienbeginn aus der post hoc-Analyse ausgeschlossen wurden übersteigt die 5 %-Vorgabe, weshalb für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung von LDL-C < 100 mg/dl“ ein höheres Verzerrungspotenzial als für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung von LDL-C < 70 mg/dl“ möglich ist. Die Aussagekraft bezüglich des Zusatznutzens von Evolocumab wird durch diesen Zustand nicht beeinflusst, da weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte vorliegen, die auf eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene hinweisen. Darüber hinaus stützen die Ergebnisse der Auswertung des a priori definierten, konservativeren Endpunktes „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung von LDL-C < 70 mg/dl“ das Ergebnis im Hinblick auf eine Reduzierung des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos im Zuge einer intensiven und konsistenten LDL-C-Senkung. Die Erreichung von LDL-C Werten < 70 mg/dl ist im Hinblick auf diese betrachtete, bereits austherapierte Hochrisikopopulation bislang kaum möglich gewesen. Mit Evolocumab erreicht ein Großteil der Patienten diesen LDL-C-Zielwert, wodurch der Stellenwert und die hohe medizinische Notwendigkeit für diese neue Therapieoption klar ersichtlich sind.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ sowie der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ sind die angewendeten statistischen Methoden adäquat mit konsequenter Umsetzung des ITT-Prinzips für die Population des FAS erfolgt. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Endpunkte zugunsten von Evolocumab verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig einzustufen (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Die zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und valide (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte wurde umgesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Entsprechend der Vorgaben der G-BA Verfahrensordnung lässt sich auf Basis der präsentierten Studie ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen von Evolocumab ableiten. Endpunktspezifische Aspekte, die eine Abschwächung der Aussagekraft der Studie begründen könnten, liegen nicht vor. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den Zusatznutzen von Evolocumab, unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität, der validen patientenrelevanten Endpunkte sowie der Evidenzstufe Ib, als sehr hoch einzuschätzen. Dementsprechend wird die Evidenzlage als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen von Evolocumab bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Kategorisierung aus der Verfahrensordnung des G-BA verwendet (G-BA 2014) und die Methodik des IQWiG herangezogen (IQWiG 2015).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des direkten Vergleichs zwischen Evolocumab und der ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, dargestellt. Aufgrund der klinischen Äquivalenz der zwei möglichen Dosierungen von Evolocumab, 140 mg q2w und 420 mg qm, wird das Ausmaß des Zusatznutzens kombiniert dargestellt. Es liegt keine Heterogenität hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit / Verträglichkeit vor (Stroes et al. 2015).

Tabelle 4-100: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, zur Ableitung des Zusatznutzens mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Basistherapie	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Basistherapie
Veränderung des LDL-C-Wertes		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant stärkere prozentuale Reduktion: MWD: -42,23 [-56,08; -28,38], p-Wert < 0,001	<p>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der IQWiG-Methodik bezogen auf die Effekt bei einem Wirksamkeitsendpunkt, der die Kriterien der <i>Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)</i> erfüllt, wäre mit gering einzustufen. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse der FOURIER-Studie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus dem signifikanten und weitgehend konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs.</p>
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,54 [1,09; 2,19] p-Wert = 0,003 OR und ARR sind konsistent zum RR.	
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 100 mg/dl ^a	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,66 [0,96; 2,87] OR: 4,80 [1,16; 19,92] ARR: -32,8 [-62,3; -3,2], p-Wert = 0,016	
Veränderung des Lp(a)-Wertes		
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -38,84 [-49,98; -27,70], p-Wert < 0,001	Ein Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar .
UE		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,78 [0,44; 1,38] p-Wert = 0,500 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: diabetesbezogene UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Studienarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Basistherapie	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Basistherapie
Anteil der Patienten mit AESI: Hepatitis C bezogene Ereignisse	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Studienarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: Hypersensitivitäts-Ereignisse	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: -1,3 [-3,8; 1,2], p-Wert = 1,000 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: UE an der Einstichstelle	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: -2,6 [-6,1; 0,9], p-Wert = 1,000 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: muskelbezogene UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: Transaminase-erhöhungen und Leberfunktionsstörungen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
SUE		
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,85 [0,08; 9,01] p-Wert = 1,000 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit tödlichen Ereignissen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Studienarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Basistherapie	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Basistherapie
Therapieabbruch aufgrund von UE		
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: -3,8 [-8,1; 0,4], p-Wert = 0,553 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Quelle: (AkdÄ 2012)</p>		

Der therapeutische Bedarf im betrachteten Hochrisikokollektiv liegt in der unzureichenden Kontrolle einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren - LDL-C - und der damit verbundenen mangelnden Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Ziel sollte es immer sein den Patienten in den durch die deutschen Leitlinien vorgegeben Zielwertbereich hinsichtlich LDL-C-Konzentration zu therapieren, der bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten bei LDL-C-Werten < 100 mg/dl bzw. < 80 mg/dl liegt (AkdÄ 2012) (siehe Kapitel 4.2.5.2). Sind alle aktuell verfügbaren medikamentösen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, so steht lediglich die invasive LDL-Apherese zur Verfügung, um die bis zu diesem Zeitpunkt nicht kontrollierbaren Lipidwerte der Patienten zu therapieren. Es wird jedoch nur ein geringer Anteil der für eine Lipidapherese in Frage kommenden Patienten tatsächlich behandelt (siehe Kapitel 3.2 Modul 3A). Begründet wird dies durch den zeitintensiven und langwierigen Prozess der Antragserstellung sowie der geringen Anzahl tatsächlich genehmigten Fälle. Demzufolge ist der therapeutische Bedarf für einen neuen medikamentösen Therapieansatz, in Kombination mit einem Statin in maximal tolerierter Dosierung, der zu einer bis dato noch nie erreichten, extrem konsistenten und starken Senkung der Lipidwerte führt, klar gegeben. Mit Hilfe von Evolocumab besteht nun eine neue Therapiemöglichkeit, um Patienten davor zu bewahren, sich einer wöchentlichen / zweiwöchentlichen Apheresebehandlung unterziehen zu müssen und um bei Patienten, durch die nun kontrollierbaren Lipidwerte, ein Gefühl von mehr Sicherheit zu schaffen (siehe Kapitel 3.2.2 in Modul 3A). Das Erreichen der therapeutischen Ziele wurde für Evolocumab in der methodisch und qualitativ hochwertigen LAPLACE-2-Studie im Verhältnis zur ZVT Ezetimib geprüft und nachgewiesen. Da es sich um eine global konzipierte Studie handelt, wird die Erreichung des in Deutschland empfohlenen Zielwertes von LDL-C < 80 mg/dl anhand der a priori festgelegten Responder-Analyse LDL-C < 70 mg/dl bewertet, die den europäischen Richtlinien für Hochrisikopatienten zu entnehmen ist.

Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Ergebnissen für die Wirksamkeitsendpunkte Veränderung der LDL-C- sowie der Lp(a)-Konzentration.

Für den Endpunktabschnitt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ konnte in der Studie LAPLACE-2 mit der „prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ im Vergleich zu Studienbeginn eine statistisch signifikante, patientenrelevante und stärkere LDL-C-Senkung unter Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib gezeigt werden. Ein weiteres statistische signifikantes und patientenrelevantes Ergebnis zeigte sich im Rahmen der Responder-Analyse bezüglich des „Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ bei der Behandlung mit Evolocumab. Die Mittelwertdifferenz betrug für die „prozentuale Veränderung des LDL-C“ im Vergleich zu Studienbeginn $-42,23$ (95-% KI [56,08; 28,38], p-Wert $< 0,001$). Aufgrund der sehr starken LDL-C-Senkung erreichte ein größerer Anteil der Patienten unter Evolocumab den Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl (RR: 1,54, 95 %-KI [1,09; 2,19]) als unter Ezetimib. Beim Endpunkt „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung von LDL-C < 100 mg/dl“ konnte die Richtung des Effekts statistisch abgesichert nachgewiesen werden. Das RR lag bei 1,66 und verfehlte das gesetzte Signifikanzniveau marginal (95 %-KI [0,96; 2,87]). Die Ergebnisse gemessen an der OR und der ARR waren jedoch statistisch signifikant besser unter Evolocumab als unter Ezetimib (OR: 4,80, 95 %-KI [1,16; 19,92]; ARR: $-32,8$, 95 %-KI [$-62,3$; $-3,2$], p-Wert = 0,016). Der Grund für die fehlende statistische Signifikanz des RR ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die reduzierte Stichprobengröße, da ein Teil der Patienten mit LDL-C-Werten < 100 mg/dl bereits zu Studienbeginn aus der post hoc-Analyse ausgeschlossen werden mussten, um die Responder-Analyse nicht zu verfälschen. Auf Basis der Ergebnisse der Responder-Analyse mit dem Zielwert LDL-C < 70 mg/dl kann man davon ausgehen, dass sich ein Zusatznutzen auch von der Analyse mit dem Zielwert von LDL-C < 100 mg/dl ableiten lässt.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ im Vergleich zu Studienbeginn konnte unter Evolocumab eine statistisch signifikante, höhere Senkung mit einer MWD von $-38,84$ (95 %-KI [$-49,98$; 27,70], p-Wert $< 0,001$) im Vergleich zu Ezetimib erreicht werden. Eine statistisch signifikante Senkung des unabhängigen Risikofaktors Lp(a) stellt einen vorteilhaften Zusatzeffekt im Hinblick auf die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen dar, den aktuell keine andere medikamentöse Therapieoption in diesem Ausmaß bietet, weshalb ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der oben genannten Wirksamkeitsendpunkte und auf Basis der IQWiG-Methodik zur Quantifizierung des Zusatznutzens lässt sich auf Grundlage der signifikanten und konsistent stärkeren LDL-C- sowie Lp(a)-Senkung von Evolocumab gegenüber Ezetimib ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen ableiten. Da die Ergebnisse der großen Endpunktstudie FOURIER jedoch erst für Mitte 2017 erwartet werden, es allerdings schon erste Hinweise aus der OSLER-Studie hinsichtlich der Korrelation der LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos gibt, wird an dieser Stelle ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib gefordert.

Verringerung der Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Sicherheitsendpunkten Gesamtrate der UE, den AESI, UE, die zum Therapieabbruch führen und SUE.

Insgesamt zeigte sich für keinen Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter Evolocumab und Patienten unter Ezetimib Behandlung.

Für den Endpunkt „Gesamtrate der UE“ ergab sich ein RR von 0,78 (95 %-KI [0,44; 1,38]). Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes und dem Ausmaß des Effektes lässt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden für Evolocumab aus der Gesamtrate an UE gegenüber der ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, ableiten.

Hinsichtlich der AESI kam es in keiner Vergleichsgruppe zu klinisch relevanten Unterschieden in der Inzidenz von Ereignissen. Die ARR für Hypersensitivitäts-Ereignisse betrug -1,3 (95 %-KI [-3,8; 1,2], p-Wert = 1,000). Auch die Ereignisrate für UE an der Einstichstelle war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die absolute Risikoreduktion betrug -2,6 (95 %-KI [0,47; 9,65]). Für die Endpunkte diabetesbezogene UE, Hepatitis C bezogene Ereignisse, muskelbezogene UE und Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen konnten weder RR, OR noch ARR berechnet werden, da in keiner Gruppe ein Ereignis auftrat. Insgesamt lässt sich für die AESI kein Hinweis auf einen größeren Schaden ableiten.

Der Anteil der Patienten mit SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte im direkten Vergleich keine klinisch relevanten Unterschiede (RR: 0,85; 95 %-KI [0,08; 9,01] bzw. ARR: -3,8, 95 %-KI [-8,1; 0,4, p Wert = 0,553]).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der oben genannten Sicherheitsendpunkte lässt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden ableiten.

Verlängerung des Überlebens

Die Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf der unter den SUE subsummierten tödlichen unerwünschten Ereignissen. Bei der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, wobei das therapeutische Hauptziel nicht die Mortalitätssenkung darstellt, sondern die Prävention und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, was durch eine starke LDL-C-Senkung in den empfohlenen Zielwertbereich erreicht werden kann.

Für das Mortalitätsrisiko ist bei der Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Behandlung mit Ezetimib kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen, da unter keiner Therapie ein Todesfall auftrat. Hieraus lässt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden ableiten.

Verbesserung der Lebensqualität

In der vorliegenden klinischen Studie wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben, sodass der Zusatznutzen von Evolocumab bezüglich einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität nicht bewertet werden kann.

Zusammenfassung

Insgesamt wird für Evolocumab ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Verhältnis zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, auf Basis der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ abgeleitet werden. Aufgrund der ausreichenden Größe und der methodischen Güte der LAPLACE-2-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Hinweis** zu bewerten.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV (BMG 2014) als **gering** einzustufen, da eine im Verhältnis zur ZVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Evolocumab ermöglicht dem hier betrachteten Hochrisikopatientenkollektiv mit medizinischer Notwendigkeit einer effektiveren, lipidsenkenden Therapie die Zielwerterreichung < 70 mg/dl. Die fehlende LDL-C-Zielwerterreichung ist für Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie eine wesentliche und in letzter Instanz lebensbedrohliche Limitation, da sie zu schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) führen kann. Es ist zu erwarten, dass die nachgewiesene konsistente und intensive LDL-C-Senkung mit Evolocumab in einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos und damit einhergehend in einer reduzierten Rate kardiovaskulärer Ereignisse resultiert (Amgen Inc 2013).

Der nach den Kriterien der AM-NutzenV ermittelte **geringe** Zusatznutzen leitet sich für die Hochrisikopatienten aus der klinisch relevanten Senkung des LDL-C als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) im kardiovaskulären Bereich ab. Erste Auswertungen zeigen einen klaren Trend zugunsten von Evolocumab. Hier konnte in einer exploratorischen post hoc-Analyse gezeigt werden, dass es durch Evolocumab als Ergänzung der Standardtherapie (engl. Standard of Care (SoC)) im Vergleich zum SoC zu einer 53 %-igen Risikoreduktion (HR 0,47 [0,28-0,78], $p=0,03$) bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse kommt (Sabatine et al. 2015). Die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Outcome-Studie FOURIER (20110118) werden für Mitte 2017 erwartet. Die FOURIER Studie soll bewerten, ob die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo (beide Arme in Kombination mit einer lipidsenkenden SoC) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Da der endgültige Beweis für die explizite Korrelation der LDL-C-Senkung mit der Reduktion des kardiovaskulären Risikos für Evolocumab erst für 2017 erwartet wird, wird an dieser Stelle ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib für die Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ gefordert.

In der Kategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte belegt werden, dass Evolocumab der ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, nicht unterlegen ist

und es somit keinen Hinweis auf einen größeren Schaden gibt. Dies ist gerade im Hinblick auf die starke Wirksamkeit ein entscheidender und positiver Effekt von Evolocumab. Die 52-Wochen-Ergebnisse der DESCARTES Studie stützen das Argument der langfristigen sehr guten Verträglichkeit / Sicherheit, sogar gegenüber Placebo. Über einen Zeitraum von 52 Wochen traten bei einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von 54,84 % unter Evolocumab vergleichbar viele UE wie im Placebo-Arm auf (RR 1,06, 95 %-KI [0,83; 1,36]). Des Weiteren konnte in der RUTHERFORD-2 Studie über zwölf Wochen nachgewiesen werden, dass mit Hilfe von Evolocumab auch bei dem, aufgrund der genetischen Disposition, schwieriger zu therapierende Patientenkollektiv der HeFH-Patienten eine durchschnittliche LDL-C-Reduktion von 60 % im Placebovergleich erzielt wurde. Zudem traten innerhalb der zwölf Wochen ähnlich viele UE in beiden Studienarmen auf (RR 1,12, 95 %-KI [0,80; 1,59]). Im Kontext der Ergebnisse für den Endpunkt AESI ist für Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie relevant, dass es keine Aggravation von Statin-assoziierten Nebenwirkungen gab, die durch die AESI abgebildet werden. Dies ist im klinischen Versorgungsalltag von beträchtlicher Bedeutung und stellt einen großen zusätzlichen Nutzenaspekt dar. Die aktuelle Datenlage zur Endpunkt-Kategorie „Verlängerung des Überlebens“ lässt keine Beurteilung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, zu, da in beiden Armen keine Todesfälle verzeichnet wurden. Die Kategorie „Verbesserung der Lebensqualität“ ist nicht besetzt, sodass für diese Kategorie keine direkten Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können. Da Evolocumab allerdings eine neue Therapieoption für Patienten darstellt, die aktuell apheresiert werden oder für eine Apherese in Frage kommen, liegt die Vermutung nahe, dass durch die Vermeidung der Apherese-Behandlung eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann (Verweis Modul 3.2.2.A). Anhand der Ergebnisse der LAPLACE-2 und der DESCARTES Studie wurde analysiert, wie viele Hochrisikopatienten unter Behandlung mit Evolocumab den Zielwert LDL-C < 100 mg/dl erreichen können und somit keine Lipidapherese mehr bedürfen. Annähernd 100 % der Patienten unter Evolocumab konnten in der Modellierung diesen LDL-C-Zielwert erreichen. Mit der Vermeidung dieser für den Patienten sehr belastenden Lipidapherese ist eine starke Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Evolocumab besteht vor allem für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, die aufgrund der Indikationsstellung eine medikamentöse Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie bedürfen und mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen können. Ein besonderer Fokus ist auf Patienten zu setzen, deren LDL-C-Ausgangswerte sich im Bereich > 160 mg/dl befinden und bei denen aufgrund fehlender Therapieoptionen eine Senkung nicht möglich ist. Laut einer aktuellen Untersuchung geht eine Senkung der LDL-C-Konzentration in diesen besonders hohen Bereichen mit einer proportional stärkeren absoluten Reduktion des kardiovaskulären Risikos einher (Laufs et al. 2014). Des Weiteren ist ein besonderer Fokus auf Begleitdiagnosen zu legen, die das kardiovaskuläre Risiko dieser bereits als Hochrisikopatienten einzustufenden Population noch zusätzlich erhöhen. Untersuchungen haben ergeben, dass bereits das Vorliegen von zwei Begleitdiagnosen das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor 1,83 im Vergleich zu Sekundärpräventionspatienten mit einer Begleitdiagnose erhöht (HR: 1,83, 95 %KI: 1,64 -

2,05; p-Wert < 0,0001). Bei > 4 Begleitdiagnosen ist das Risiko für ein kardiovaskuläres (Folge-) Ereignis sogar um das 3,51-fache im Vergleich zu Sekundärpräventionspatienten mit einer Begleitdiagnose erhöht (HR: 3,51, 95 %KI: 3,05- 4,03; p-Wert < 0,0001) (siehe auch Modul 3.2.2 A). Aufgrund der Konsistenz der Auswertungen gelten die erzielten Ergebnisse für Evolocumab über alle Subgruppen hinweg. Bei wenigen Subgruppen konnten marginale Unterschiede verzeichnet werden, jedoch besteht aufgrund der hohen Anzahl von 700 Interaktionstests (je 14 Endpunkte und insgesamt 50 Subgruppen über alle drei Studien) eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse. Bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p = 0,05$) ist bei 700 Interaktionstest mit 35 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf Interaktion waren in den meisten Fällen gleichgerichtet, sodass, eine zufallsbedingte Interaktion ausgeschlossen werden kann, und nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation im Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, ableiten. Für keinen Endpunkt mit einem Hinweis oder Beleg für eine Interaktion, der entgegengerichtete Effekte aufwies, konnte eine medizinische/statistische Rationale gefunden werden, sodass von Zufallsbefunden auszugehen ist (siehe Kapitel 4.3.1.3.2). Die aufgetretenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund ausschließlich als zufällig bewertet und bei der Quantifizierung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen hinsichtlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab im Verhältnis zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert über eine Therapieeskalation mittels Ezetimib, in der Behandlung erwachsener Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

Gesamte Zielpopulation für die ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Lipidapherese kann derzeit nicht mit den geforderten direkt vergleichenden RCT-Daten erbracht werden. Basierend auf den bereits vorliegenden Daten zu Evolocumab kann allerdings eine konsistentere Wirksamkeit und eine Vermeidung der mit der Apherese-Behandlung einhergehenden physischen und psychischen Belastung als gegeben betrachtet werden.

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 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierten Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

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.

Es wurde keine zusätzliche Bewertung auf Grundlage verfügbarer Evidenz vorgenommen, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.4). 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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.

Nicht zutreffend, da die präsentierten Endpunkte patientenrelevant sind.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ 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 4-102: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikationen
RUTHERFORD-2	(Amgen Inc 2014c)	(Clinicaltrials.gov 2013b) (PharmNet.Bund 2012b) (WHO ICTRP 2013b)	(Raal et al. 2015)
DESCARTES	(Amgen Inc 2014a)	(Clinicaltrials.gov 2012) (EUCTR 2012b) (WHO ICTRP 2011) (WHO ICTRP 2012b)	(Blom et al. 2014)
LAPLACE-2	(Amgen Inc 2014b)	(Clinicaltrials.gov 2014) (EUCTR 2012a) (PharmNet.Bund 2012a) (WHO ICTRP 2012a) (WHO ICTRP 2013a)	(Robinson et al. 2014a) (Robinson et al. 2014b)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P. et al. 2003. *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nature genetics 34 (2), S. 154–156.
2. Akram O. N., Bernier A., Petrides F., Wong G. und Lambert G. 2010. *Beyond LDL Cholesterol, a New Role for PCSK9*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 30 (7), S. 1279–1281.
3. Alonso R., Andres E., Mata N. et al. 2014. *Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation*. J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 63 (19), S. 1982–1989.
4. Amgen Europe B.V. 2015a. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File*.
5. Amgen Europe B.V. 2015b. *Summary of Product Characteristics. Data on file*.
6. Amgen GmbH 2015a. *Anonymisierte real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyzer zu Begleitdiagnosen bei Hypercholesterinämie. Data on file*.

7. Amgen GmbH 2015b. *Modellhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland. Data on file.*
8. Amgen Inc 2013. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When AMG 145 is Used in Combination With Statin Therapy in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)* Amgen Protocol Number 20110118. *Data on File.*
9. Amgen Inc 2014a. *Studienbericht zu Studie 20110109 (DESCARTES). Data on file.*
10. Amgen Inc 2014b. *Studienbericht zu Studie 20110115 (LAPLACE-2). Data on file.*
11. Amgen Inc 2014c. *Studienbericht zu Studie 20110117 (RUTHERFORD-2). Data on file.*
12. Amgen Inc 2015. *Amgen 2015 zusätzliche Analysen A. Data on file.*
13. Anderson K. M., Castelli W. P. und Levy D. 1987. *Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study.* JAMA 257 (16), S. 2176–2180.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014. *Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK. Langfassung.* Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html>, abgerufen am: 09.12.2014.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage.* Triple MPR Group GmbH, Bonn.
16. Assmann G., Cullen P. und Schulte H. 2002. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study.* Circulation 105 (3), S. 310–315.
17. Assmann G., Schulte H. und Cullen P. 1997. *New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM).* European journal of medical research 2 (6), S. 237–242.
18. Assmann G., Schulte H., Cullen P. und Seedorf U. 2007. *Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study.* European journal of clinical investigation 37 (12), S. 925–932.
19. Bea A. M., Mateo-Gallego R., Jarauta E. et al. 2014. *Lipoprotein(a) is associated to atherosclerosis in primary hypercholesterolemia.* Clinica e investigacion en arteriosclerosis 26 (4), S. 176–183.
20. Becher H., Kostev K. und Schroder-Bernhardi D. 2009. *Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies.* International journal of clinical pharmacology and therapeutics 47 (10), S. 617–626.
21. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A. und Nordestgaard B. G. 2012. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism 97 (11), S. 3956–3964.

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

22. Blom D. J., Hala T., Bolognese M. et al. 2014. *A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia*. The New England journal of medicine 370 (19), S. 1809–1819.
23. Boekholdt S. M., Hovingh G. K., Mora S. et al. 2014. *Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials*. J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 64 (5), S. 485–494.
24. Bostom A. G., Cupples A. L., Jenner J. L. et al. 1996. *Elevated Plasma Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease in Men Aged 55 Years and Younger: A Prospective Study*. JAMA 276 (7), S. 544–548.
25. Bowman L., Armitage J., Bulbulia R., Parish S. und Collins R. 2007. *Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors*. American Heart Journal 154 (5), S. 815-23, 823.e1-6.
26. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 2015. *Herz-Kreislauf-Forschung*. Verfügbar unter: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/133.php>, abgerufen am: 25.02.2015.
27. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012. *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V): "GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>, abgerufen am: 09.12.2014.
28. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV): "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 09.12.2014.
29. Buuren F. van, Sommer J. A., Kottmann T., Horstkotte D. und Mellwig K. P. 2015. *Extrakardiale Manifestation der Lipoprotein(a)- Erhöhung – Gehäuftes Auftreten von peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Stenosen der Arteria carotis*. Springerlink.com 2012 (7), S. 24–30.
30. Cannon C. P., Blazing M. A., Giugliano R. P. et al. 2015. *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. The New England journal of medicine 372 (25), S. 2387–2397.
31. Cannon C. P., Braunwald E., McCabe C. H. et al. 2004. *Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med (New England Journal of Medicine) 350 (15), S. 1495–1504.
32. Cantin B., Gagnon, France, Moorjani, Sital, Despres, Jean-Pierre, Lamarche, Benoit, Lupien P.-J. und Dagenais G. R. 1998. *Is Lipoprotein(a) an Independent Risk Factor for*

- Ischemic Heart Disease in Men? The Quebec Cardiovascular Study.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 31 (3), S. 519–525.
33. Caterina R. de, Scarano M., Marfisi R. et al. 2010. *Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 55 (3), S. 198–211.
34. Charité-Stoffwechselfzentrum 2015. *Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel: Lipoprotein (a).* Verfügbar unter:
http://lipidambulanz.charite.de/klinik/informationen_fuer_ueberweisende_aerzte/theoretische_grundlagen, abgerufen am: 13.03.2015.
35. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (CTTC) 2005. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 366 (9493), S. 1267–1278.
36. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (CTTC) 2010. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* Lancet 376 (9753), S. 1670–1681.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (CTTC) 2012. *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.* Lancet 380 (9841), S. 581–590.
38. Clarke R., Peden J. F., Hopewell J. C. et al. 2009. *Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease.* N Engl J Med 361 (26), S. 2518–2528.
39. Clinicaltrials.gov 2012. *Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study (DESCARTES): DE20110109; NCT01516879.* Verfügbar unter:
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516879>, abgerufen am: 30.06.2015.
40. Clinicaltrials.gov 2013a. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease: 20110118; FOURIER; NCT01764633.* Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633?term=FOURIER+AMG145&rank=1>, abgerufen am: 30.06.2015.
41. Clinicaltrials.gov 2013b. *Reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder study-2 (RUTHERFORD-2): 20110117; NCT01763918.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763918>, abgerufen am: 30.06.2015.
42. Clinicaltrials.gov 2014. *LDL-C assessment w/ PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-2 (LAPLACE-2): 20110115; NCT01763866.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763866>, abgerufen am: 30.06.2015.
43. Cohen J. C., Boerwinkle E., Mosley T. H. und Hobbs H. H. 2006. *Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease.* N Engl J Med 354 (12), S. 1264–1272.

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

44. D'Agostino R. B. S., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. 2008. *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. *Circulation* 117 (6), S. 743–753.
45. Dalton T. A. und Berry R. S. 1992. *Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin*. *The American Journal of Medicine* 93 (1), S. 10–104.
46. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) 2009. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschlusskrankheit_PAVK_abgelaufen_01.pdf, abgerufen am: 30.07.2015.
47. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (Hrsg.) 2012. *Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. 3. Auflage*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Düsseldorf.
48. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Rosian I., Pichlbauer E. und Stürzlinger H. 2006. *Einsatz von Statinen in der Primärprävention*. Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta133_bericht_de.pdf, abgerufen am: 30.07.2015.
49. Ebrahim S. und Smith G. D. 2008. *Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology?* *Hum Genet (Human Genetics)* 123 (1), S. 15–33.
50. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012a. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia: LAPLACE-2; 20110115; EUdraCT 2012-001363-70*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70, abgerufen am: 30.06.2015.
51. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012b. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects: DESCARTES; 20110109; EUdraCT 2011-003827-37*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003827-37, abgerufen am: 30.06.2015.
52. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on lipid lowering agents*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf, abgerufen am: 29.05.2015.
53. Ference B. A., Majeed F., Penumetcha R., Flack J. M. und Brook R. D. 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 × 2 factorial mendelian randomization study*. *Journal of the American College of Cardiology* 65 (15), S. 1552–1561.
54. Ference B. A., Yoo W., Alesh I. 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), S. 2631–2639.
55. Forrest M. J., Bloomfield D., Briscoe R. J. et al. 2008. *Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone.* British Journal of Pharmacology 154 (7), S. 1465–1473.
56. Friedewald W. T., Levy R. I. und Fredrickson D. S. 1972. *Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge.* Chemical Chemistry 18 (6), S. 499–502.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Telaprevir.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf, abgerufen am: 13.07.2015.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Boceprevir.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf, abgerufen am: 13.07.2015.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Beratungsverfahren über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Dokumentationsvorgaben zur Indikationsstellung der Lp(a)-Apherese. Abschlussbericht.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2183/2013-01-17_MVV-RL-DokIndApherese_ZD.pdf, abgerufen am: 25.06.2015.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf, abgerufen am: 23.09.2014.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file.*
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung).* Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>, abgerufen am: 13.07.2015.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015c. *Arzneimittel-Richtlinie - Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-374/AM-RL-III_Verordnungeinschraenkungen_2015-03-11.pdf, abgerufen am: 21.04.2015.
64. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2015. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 für die 10/20/50/100 häufigsten Diagnosen (Fälle, Verweildauer, Anteile): Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauerklassen, ICD10.* Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de/oowa921->

install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=28654817&nummer=564&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=57569319, abgerufen am: 06.08.2015.

65. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P. et al. 2011. *Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. Journal of clinical lipidology 5 (3 Suppl), S. S1-8.
66. Gould A. L., Rossouw J. E., Santanello N. C., Heyse J. F. und Furberg C. D. 1998. *Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials*. Circulation 97 (10), S. 946–952.
67. Gross H., Chapnick J. und Mould-Quevedo J. 2012. *Burden of Disease of Hypercholesterolemia in Russia: Results from 2011 National Health and Wellness Survey (NHWS): Poster*. Kantar Health, 2012.
68. Grundy S. M., Arai H., Barter P. J. et al. 2013. *An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: Full Report*. Journal of clinical lipidology 7 (6), S. 561–565.
69. Guella I., Asselta R., Ardissino D. et al. 2010. *Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population*. Journal of lipid research 51 (11), S. 3342–3349.
70. Gurdasani D., Sjouke B., Tsimikas S. et al. 2012. *Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 32 (12), S. 3058–3065.
71. Heart Protection Study Collaborative Group, Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P. und Peto R. 2002. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 360 (9326), S. 7–22.
72. Heigl F., Hettich R., Lotz N. et al. 2015. *Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease*. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11789-015-0071-3.pdf>, abgerufen am: 12.03.2015.
73. Hopkins P. N. 2010. *Defining the challenges of familial hypercholesterolemia screening: Introduction*. Journal of Clinical Lipology (Official Journal of the National Lipid Association) 4 (5), S. 342–345.
74. Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M. und Rader D. J. 2011. *Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. Journal of clinical lipidology 5 (3 Suppl), S. S9-17.
75. Horton J. D., Cohen J. C. und Hobbs H. H. 2009. *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism*. J Lipid Res (Journal of Lipid Research) 50 (Suppl), S. S172-7.

76. Hyttinen L., Strandberg T. E., Strandberg A. Y. et al. 2011. *Effect of cholesterol on mortality and quality of life up to a 46-year follow-up*. The American Journal of Cardiology 108 (5), S. 677–681.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010a. *V09-05_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP KHK: IQWiG-Berichte - Nr. 78*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-05_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_KHK.pdf, abgerufen am: 06.08.2015.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010b. *Vorläufiger Berichtsplan: Ezetimib bei Hypercholesterinämie*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-02_vorlaeufiger_Berichtsplan_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf, abgerufen am: 22.01.2015.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
80. Jacob S. und Winkler K. 2015. *LDL: ein besonders Therapieziel bei Typ-2-Diabetes im Zeitalter der EBM? Kardiometabolisches Risikomanagement*. Cardiovasc 15 (2), S. 25–28.
81. Jansen A., Aalst-Cohen E. S. van, Tanck M. W. et al. 2004. *The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients*. Journal of internal medicine 256 (6), S. 482–490.
82. Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R. und Nordestgaard B. G. 2009. *Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction*. JAMA (The Journal of the American Medical Association) 301 (22), S. 2331–2339.
83. Keenan T. E. und Rader D. J. 2013. *Genetics of Lipid Traits and Relationship to Coronary Artery Disease*. Curr Cardiol Rep (Current Cardiology Reports) 15 (9), S. 396.
84. Kiechl S., Willeit J., Mayr M. et al. 2007. *Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and 10-Year Cardiovascular Outcomes: Prospective Results From the Bruneck Study*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 27 (8), S. 1788–1795.
85. Kroon A., van't Hof M., Demacker P. N. und Stalenhoef A. F. 2000. *The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis: Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels*. Atherosclerosis 152 (2), S. 519–526.
86. LaRosa J. C., Grundy S. M., Waters D. D. et al. 2005. *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. N Engl J Med (New England Journal of Medicine) 352 (14), S. 1425–1435.
87. Law M. R., Wald N. J. und Rudnicka A. R. 2003. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. BMJ (Clinical Research Edition) 326 (7404), S. 1423.

88. Lawlor D. A., Harbord R. M., Sterne, Jonathan A C, Timpson N. und Davey Smith G. 2008. *Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology*. Stat Med (Statistics in Medicine) 27 (8), S. 1133–1163.
89. Leebmann J., Roeseler E., Julius U. et al. 2013. *Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study*. Circulation 128 (24), S. 2567–2576.
90. Lemos J. A. de, Blazing M. A., Wiviott S. D. et al. 2004. *Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial*. JAMA 292 (11), S. 1307–1316.
91. Linsel-Nitschke P., Götz A., Braenne I. 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 (Public Library of Science) 3 (8), S. e2986.
92. Lüscher T. F., Taddei S., Kaski J.-C. et al. 2012. *Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial*. European heart journal 33 (7), S. 857–865.
93. MacKay D., Hathcock J. und Guarneri E. 2012. *Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects*. Nutrition reviews 70 (6), S. 357–366.
94. Medpace Reference Laboratories 2011. *Standard operating procedures. Measuring Lipoprotein (a). Data on file*.
95. Mellwig K. P., Schatton C. und Biermann B. 2015. *Lipoprotein (a): Influence on cardiovascular manifestation*. Clinical research in cardiology supplements 10 (Suppl), S. 33–38.
96. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMJ (Clinical Research Edition) 340 (-), S. c869.
97. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2007. *Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia*. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/TA132>, abgerufen am: 05.12.2014.
98. Navarese E. P., Kolodziejczak M., Schulze V. 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), S. 40–51.
99. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D. et al. 1992. *Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. Archives of Internal Medicine 152 (7), S. 1490–1500.
100. Nestel P. J., Barnes E. H., Tonkin A. M. et al. 2013. *Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 33 (12), S. 2902–2908.

101. Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., Leal J., Scarborough P. und Rayner M. 2012. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Verfügbar unter: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>, abgerufen am: 08.12.2014.
102. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E. et al. 2013. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society*. *European heart journal* 34 (45), S. 3478–90a.
103. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Ray K. et al. 2010. *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. *European heart journal* 31 (23), S. 2844–2853.
104. Parhofer K. 2009. *Review of extended-release niacin/laropiprant fixed combination in the treatment of mixed dyslipidemia and primary hypercholesterolemia*. *Vascular health and risk management* 5, S. 901–908.
105. Pedersen T. R., Faergeman O., Kastelein J. et al. 2005. *High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial*. *JAMA* 294 (19), S. 2437–2445.
106. Pedersen T. R., Faergeman O., Kastelein, John J P et al. 2004. *Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study*. *The American Journal of Cardiology* 94 (6), S. 720–724.
107. Perk J., Backer G. de, Gohlke H. et al. 2012. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *European heart journal* 33 (13), S. 1635–1701.
108. PharmNet.Bund 2012a. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia: LAPLACE-2; 20110115; EUdraCT 2012-001363-70*. Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 30.06.2015.
109. PharmNet.Bund 2012b. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: RUTHERFORD-2; 20110117; EUdraCT 2012-001365-32*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.
110. Raal F. J., Stein E. A., Dufour R. et al. 2015. *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *The Lancet* 385 (9965), S. 331–340.
111. Reiner Z., Catapano A. L., Backer G. de 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)*. *European heart journal* 32 (14), S. 1769–1818.

112. Robinson J. G., Nedergaard B. S., Rogers W. J. et al. 2014a. *Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial*. JAMA 311 (18), S. 1870–1882.
113. Robinson J. G., Rogers W. J., Nedergaard B. S. et al. 2014b. *Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy*. Clinical Cardiology 37 (4), S. 195–203.
114. Robinson J. G., Smith B., Maheshwari N. und Schrott H. 2005. *Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction?: A Meta-Regression Analysis*. J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 46 (10), S. 1855–1862.
115. Rosengren A., Wilhelmsen L., Eriksson E., Risberg B. und Wedel H. 1990. *Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective casecontrol study in a general population sample of middle aged men*. BMJ (Clinical Research Edition) 301 (6763), S. 1248–1251.
116. Saavedra Y. G. L., Dufour R., Davignon J. und Baass A. 2014. *PCSK9 R46L, Lower LDL, and Cardiovascular Disease Risk in Familial Hypercholesterolemia: A Cross-Sectional Cohort Study*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 34 (12), S. 2700–2705.
117. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Wiviott S. D. et al. 2015. *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. The New England journal of medicine 372 (16), S. 1500–1509.
118. Schaefer H.-E., Schächinger V., Zeiher A. M. et al. 2007. *IV Atherosklerose*, in: Schwandt P. und Parhofer K. G. (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention*. Schattauer, S. 411–654.
119. Schettler V. J., Neumann C. L., Peter C. et al. 2015. *Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels*. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11789-015-0073-1.pdf>, abgerufen am: 12.03.2015.
120. Schiel R. und Muller U. 1996. *Low-density lipoprotein apheresis versus lipid lowering drugs in the treatment of severe hypercholesterolemia: four years' experience*. Artificial organs 20 (4), S. 318–323.
121. Schiel R. und Muller U. A. 1995. *Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia. Lipid lowering drugs versus LDL-apheresis*. The International journal of artificial organs 18 (12), S. 786–793.
122. Schmid T. und Michailov G. 2015. *APHERESIS TREATMENT IN GERMAN PATIENTS WITH SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA - A PSYCHODRAMA MARKET RESEARCH: Akzeptierter Vortrag ISPOR November 2015*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 2015.

123. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials*. *Annals of Internal Medicine* 152 (11), S. 726–732.
124. Schwartz G. G., Olsson A. G., Abt M. et al. 2012. *Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome*. *The New England journal of medicine* 367 (22), S. 2089–2099.
125. Sharrett A. R., Ballantyne C. M., Coady S. A. et al. 2001. *Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation* 104 (10), S. 1108–1113.
126. Shepherd J., Kastelein J. J., Bittner V. et al. 2008. *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study*. *Journal of the American College of Cardiology* 51 (15), S. 1448–1454.
127. Stamler J., Daviglius M. L., Garside D. B., Dyer A. R., Greenland P. und Neaton J. D. 2000. *Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity*. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 284 (3), S. 311–318.
128. Statistisches Bundesamt 2014. *Gesundheit - Todesursachen in Deutschland: Häufigste Todesursachen 2013*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>, abgerufen am: 25.02.2015.
129. Strandberg T. E., Strandberg A., Rantanen K., Salomaa V. V., Pitkälä K. und Miettinen T. A. 2004. *Low cholesterol, mortality, and quality of life in old age during a 39-year follow-up*. *Journal of the American College of Cardiology* 44 (5), S. 1002–1008.
130. Stoes E., Robinson J., Raal F. J. et al. 2015. *Clinical Equivalence of Evolocumab Among Patient Subgroups in PROFICIO: A Pooled Analysis of 3146 Patients from Phase 3 Studies*. *European Society of Cardiology (ESC)*, 2015.
131. Strong A. und Rader D. J. 2010. *Clinical Implications of Lipid Genetics for Cardiovascular Disease*. *Curr Cardiovasc Risk Rep (Current Cardiovascular Risk Report)* 4 (6), S. 461–468.
132. Sung K.-C., Wild S. H. und Byrne C. D. 2013. *Lipoprotein (a), metabolic syndrome and coronary calcium score in a large occupational cohort*. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 23 (12), S. 1239–1246.
133. Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V. et al. 2010. *Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids*. *Nature* 466 (7307), S. 707–713.
134. The Emerging Risk Factors Collaboration, Angelantonio E. Di, Sarwar N. et al. 2009. *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 302 (18), S. 1993–2000.

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

135. The LIPID Study Group, Simes J., Hunt D. et al. 2002. *Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up*. Lancet 359 (9315), S. 1379–1387.
136. The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel N. O., Won H.-H. et al. 2014. *Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease*. The New England journal of medicine 371 (22), S. 2072–2082.
137. Tsimikas S. und Hall J. L. 2012. *Lipoprotein(a) as a Potential Causal Genetic Risk Factor of Cardiovascular Disease: A Rationale for Increased Efforts to Understand its Pathophysiology and Develop Targeted Therapies*. Journal of the American College of Cardiology 60 (8), S. 716–721.
138. Tsimikas S., Mallat Z., Talmud P. J. et al. 2010. *Oxidation-Specific Biomarkers, Lipoprotein(a), and Risk of Fatal and Nonfatal Coronary Events*. J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 56 (12), S. 946–955.
139. Utermann G. 1989. *The mysteries of lipoprotein (a)*. Science 246 (4932), S. 904–910.
140. Virani S. S., Brautbar A., Davis B. C. et al. 2012. *Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in African Americans and Caucasians: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Circulation 125 (2), S. 241–249.
141. WHO ICTRP 2011. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects - DESCARTES, Durable Effect of PCSK9 antibody CompARed wiTh placEbo Study: DESCARTES; 20110109; EUCTR2011-003827-37-CZ*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003827-37-CZ>, abgerufen am: 30.06.2015.
142. WHO ICTRP 2012a. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia. LAPLACE - 2 LDL-C Assessment w/ PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy: 20110115; LAPLACE-2; EUCTR2012-001363-70-BE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001363-70-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.
143. WHO ICTRP 2012b. *A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 (Evolocumab) on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects: 20110109; DESCARTES; NCT01516879*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516879>, abgerufen am: 30.06.2015.
144. WHO ICTRP 2013a. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia: LAPLACE-2; 20110115; NCT01763866*.

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763866>,
abgerufen am: 30.06.2015.

145. WHO ICTRP 2013b. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: RUTHERFORD-2; 20110117; EUCTR2012-001365-32-ES*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001365-32-ES>,
abgerufen am: 30.06.2015.
146. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Levy D., Belanger A. M., Silbershatz H. und Kannel W. B. 1998. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation* 97 (18), S. 1837–1847.
147. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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 4-103: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.06.2015	
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 25	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hypercholesterolemia/	50304
2	exp hyperlipidemia/	103888
3	exp dyslipidemia	41105
4	(hypercholester* or hyperlipid* or dyslipid*).af.	150583
5	1 or 2 or 3 or 4	159972
6	exp evolocumab	192
7	(amg145 or amg-145 or amg 145).af.	173
8	evolocumab.af.	199
9	6 or 7 or 8	277
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. or double blind*.tw.	1113440
11	5 and 9 and 10	132
12	remove duplicates from 11	126

Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE®, Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid OLDMEDLINE® 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2015	
Zeitsegment	1946 bis 24.06.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypercholesterolemia/ or exp Hyperlipidemias/	57377
2	hypercholester*.af.	39890
3	exp Dyslipidemias/	66146
4	(dyslipidemia or hyperlipidemia).af.	33219
5	1 or 2 or 3 or 4	96636
6	exp Proprotein Convertases/ or exp Antibodies, Monoclonal/	220000
7	evolocumab.af.	40
8	(amg145 or amg-145 or amg 145).af.	56
9	6 or 7 or 8	220016
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	663022
11	5 and 9 and 10	84
12	remove duplicates from 11	79

Tabelle 4-105: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06..2015	
Zeitsegment	1950 bis Juni 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypercholesterolemia/ or exp Hyperlipidemias/	4303
2	exp Dyslipidemias/	4665
3	(hypercholester* or hyperlipid* or dyslipid*).af.	8920
4	1 or 2 or 3	9331
5	exp Proprotein Convertases/ or exp Antibodies, Monoclonal/	5596
6	evolocumab.af.	23
7	(amg145 or amg-145 or amg 145).af.	32
8	5 or 6 or 7	5626
9	4 and 8	61
10	remove duplicates from 9	61

Tabelle 4-106: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.201	
Zeitsegment	2005 bis Juni 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hypercholester*.af.	178
2	(dyslipid* or hyperlipid*).af.	333
3	1 or 2	400
4	evolocumab.af.	0
5	(amg145 or amg-145 or amg 145).af.	0
6	4 or 5	0
7	3 and 6	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RTC für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-107: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	30.06.2015
Suchstrategie	Evolocumab OR AMG145 OR AMG-145 OR 1256937-27-5 [Interventions]
Treffer	26

Tabelle 4-108: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	30.06.2015
Suchstrategie	Evolocumab OR AMG145 OR AMG-145 OR 1256937-27-5 [Interventions]
Treffer	11

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

Tabelle 4-109: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	30.06.2015
Suchstrategie	Evolocumab [Active substance] OR AMG145 [Active substance] OR "AMG 145" [Active substance] OR AMG-145 [Active substance] OR 1256937-27-5 [CAS-number] OR Evolocumab [Title] OR AMG145 [Title] OR AMG-145 [Title] OR Evolocumab [Textfelder]
Treffer	10

Tabelle 4-110: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	30.06.2015
Suchstrategie	Evolocumab OR AMG145 OR AMG-145 OR AMG 145 OR 1256937-27-5 [Intervention]
Treffer	44

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-111: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	Apheresis AND (Dyslipidemia OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia)
Treffer	19

Tabelle 4-112: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	Apheresis AND (Dyslipidemia OR Hyperlipidemia OR Hypercholester*)
Treffer	9

Tabelle 4-113: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	Apheresis [Title] OR Apheresis [Active Substance] OR Apheresis [Textfelder]
Treffer	14

Tabelle 4-114: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	Apheresis AND Dyslipidemia OR Apheresis AND Hyperlipidemia OR Apheresis AND Hypercholester*
Treffer	15

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen, da alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits bei dem Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gegen das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt. Es wurde eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gegen LDL-Apherese durchgeführt.

1. Schiel R. und Muller U. 1996. *Low-density lipoprotein apheresis versus lipid lowering drugs in the treatment of severe hypercholesterolemia: four years' experience*. Artificial organs 20 (4), S. 318–323.
2. Schiel R. und Muller U. A. 1995. *Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia. Lipid lowering drugs versus LDL-apheresis*. The International journal of artificial organs 18 (12), S. 786–793.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Clinicaltrials.gov 2010. *A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 145 in Subjects With Hyperlipidemia on Stable Doses of a Statin: NCT01133522*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133522>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

2. Clinicaltrials.gov 2011a. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Low density lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subject With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 20090158; RUTHERFORD; NCT01375751*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375751>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: A4 erfüllt.

3. Clinicaltrials.gov 2011b. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 (Evolocumab): 20110110; OSLER; NCT01439880*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439880>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

4. Clinicaltrials.gov 2011c. *A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20090159; GAUSS; NCT01375764*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375764>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

5. Clinicaltrials.gov 2011d. *A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG145 on Low Density Lipoprotein Low density lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20101154; MENDEL; NCT01375777*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375777>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

6. Clinicaltrials.gov 2011e. *TIMI-57 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Low density lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Combination With HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects: 20101155; LAPLACE; NCT01380730*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380730>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

7. Clinicaltrials.gov 2012a. *A 2 Part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG145) in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 20110233; TESLA; NCT01588496*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588496>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

8. Clinicaltrials.gov 2012b. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Combination With Stable Statin Therapy in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia and High Cardiovascular Risk: 20110231; YUKAWA-1; NCT01652703*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652703>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

9. Clinicaltrials.gov 2012c. *A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia: 20110271; TAUSSIG; NCT01624142*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624142>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

10. Clinicaltrials.gov 2013a. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145), Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20110116; GAUSS-2; NCT01763905.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

11. Clinicaltrials.gov 2013b. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects: 20120332; GAUSS-3; NCT01984424.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2013c. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With Evolocumab (AMG 145) in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20110114; MENDEL-2; NCT01763827.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

13. Clinicaltrials.gov 2013d. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease: 20110118; FOURIER; NCT01764633.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764633>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

14. Clinicaltrials.gov 2013e. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C*

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

in Combination With Statin Therapy in Japanese Subjects With High Cardiovascular Risk and With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia: 20120122; YUKAWA-2; NCT01953328. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

15. Clinicaltrials.gov 2013f. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145-2: 20120138; OSLER-2; NCT01854918.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

16. Clinicaltrials.gov 2013g. *A Multicenter, Randomized Study in Subject With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects' Ability to Administer Evolocumab (AMG 145): 20120356 ; THOMAS-2; NCT01879319.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

17. Clinicaltrials.gov 2013h. *A Multicenter, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects' Ability to Administer Evolocumab (AMG 145): 20120348; THOMAS-1; NCT01849497.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

18. Clinicaltrials.gov 2013i. *A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden as Measured by Intravascular Ultrasound in Subjects Undergoing Coronary Catheterization: 20120153; GLAGOV; NCT01813422.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2014a. *A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients With Clinically Evident*

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

Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial: 20130385; EBBINGHAUS; NCT02207634. Verfügbar unter:
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

20. *Clinicaltrials.gov 2014b. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab: NCT02304484.* Verfügbar unter:
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304484>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

21. *Clinicaltrials.gov 2014c. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Site Study to Evaluate the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment, Alone and in Combination With Atorvastatin, on Lipoprotein Kinetics: 20130194; FLOREY; NCT02189837.*
Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189837>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

22. *Clinicaltrials.gov 2014d. Phase 1, Open-label, Single-dose Study of Evolocumab (AMG 145) Administered Subcutaneously to Subjects With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment or End Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis: NCT02275156.*
Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275156>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

23. *Clinicaltrials.gov 2015. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for LDL-C Reduction in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With HeFH: 20120123, 2014-002277-11, NCT02392559.* Verfügbar unter:
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392559>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

24. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2011a. *A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of AMG 145: 20110110; OSLER; 2011-001915-29*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

25. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2011b. *A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20101154; MENDEL; 2011-001544-30*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001544-30, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

26. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012a. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease.: 20110118; FOURIER; 2012-001398-97*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001398-97, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

27. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012b. *A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia: 20110271; TAUSSIG; 2011-005400-15*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

28. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012c. *A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 20110233; TESLA; 2011-005399-40*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005399-40, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

29. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2013a. *A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG-145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization: 20120153; GLAGOV; 2012-004208-37*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004208-37, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

30. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2013b. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145: 20120138; OSLER-2; 2012-004357-83*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

31. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2014a. *A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering: 20130385; EBBINGHAUS; 2014-001976-75*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001976-75, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

32. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2014b. *A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab: 20140128;OLE; 2014-001524-30*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001524-30>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

33. PharmNet.Bund 2011. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDLC in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 20090158; RUTHERFORD; 2011-001528-39.* Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

34. PharmNet.Bund 2012a. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor.: 20110116; GAUSS-2; 2012-001364-30.* Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

35. PharmNet.Bund 2012b. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease.: 20110118; FOURIER; 2012-001398-97.* Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

36. PharmNet.Bund 2012c. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of AMG 145: 20110110; OSLER; 2011-001915-29.* Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

37. PharmNet.Bund 2013a. *A Double-Blind, Randomized, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG-145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization: 20120153; GLAGOV; 2012-004208-37.* Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

38. PharmNet.Bund 2013b. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145: 20120138; OSLER-2; 2012-004357-83*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

39. PharmNet.Bund 2014a. *A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145): 20130385; FOURIER; 2014-001976-75*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

40. PharmNet.Bund 2014b. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects: 20120332; GAUSS-3; 2013-000935-29*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

41. WHO ICTRP 2010. *A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 145 in Subjects With Hyperlipidemia on Stable Doses of a Statin: NCT01133522*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133522>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

42. WHO ICTRP 2011a. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 20090158; RUTHERFORD; EUCTR2011-*

001528-39-ES. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001528-39-ES>,
abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

43. WHO ICTRP 2011b. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Low density lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subject With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 20090158; RUTHERFORD; NCT01375751*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375751>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

44. WHO ICTRP 2011c. *A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of AMG 145: 20110110; OSLER; EUCTR2011-001915-29-FI*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-FI>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

45. WHO ICTRP 2011d. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 (Evolocumab): 20110110; OSLER; NCT01439880*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439880>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

46. WHO ICTRP 2011e. *A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared with Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20090159; GAUSS; EUCTR2011-001529-26-ES*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001529-26-ES>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

47. WHO ICTRP 2011f. *A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20090159; GAUSS; NCT01375764.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375764>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

48. WHO ICTRP 2011g. *A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20101154; MENDEL; EUCTR2011-001544-30-DK.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001544-30-DK>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

49. WHO ICTRP 2011h. *A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG145 on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20101154; MENDEL; NCT01375777.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375777>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

50. WHO ICTRP 2011i. *TIMI 57 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects: 20101155; LAPLACE; EUCTR2011-001527-20-HU.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001527-20-HU>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

51. WHO ICTRP 2011j. *TIMI-57 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on*

Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Combination With HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects: 20101155; LAPLACE; NCT01380730. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380730>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

52. WHO ICTRP 2012a. *A 2 part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 20110233; TESLA; EUCTR2011-005399-40-BE.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005399-40-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

53. WHO ICTRP 2012b. *A 2 Part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG145) in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 20110233; TESLA; NCT01588496.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588496>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

54. WHO ICTRP 2012c. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20110116; GAUSS-2; EUCTR2012-001364-30-BE.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001364-30-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

55. WHO ICTRP 2012d. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less.: 20110114; MENDEL-2; EUCTR2012-001362-15-BE.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001362-15-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

56. WHO ICTRP 2012e. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease: 20110118; FOURIER; EUCTR2012-001398-97-FI.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001398-97-FI>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

57. WHO ICTRP 2012f. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Combination With Stable Statin Therapy in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia and High Cardiovascular Risk: 20110231; YUKAWA-1; NCT01652703.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652703>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

58. WHO ICTRP 2012g. *A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia: 20110271; TAUSSIG; EUCTR2011-005400-15-BE.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005400-15-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

59. WHO ICTRP 2012h. *A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia: 20110271; TAUSSIG; NCT01624142.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624142>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

60. WHO ICTRP 2013a. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145), Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20110116; GAUSS-2; NCT01763905.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763905>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

61. WHO ICTRP 2013b. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects: 20120332; GAUSS-3; NCT01984424.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984424>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

62. WHO ICTRP 2013c. *A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG-145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization: 20120153; GLAGOV; EUCTR2012-004208-37-NL.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004208-37-NL>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

63. WHO ICTRP 2013d. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With Evolocumab (AMG 145) in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20110114; MENDEL-2; NCT01763827.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763827>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

64. WHO ICTRP 2013e. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In*

Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease: 20110118; FOURIER; NCT01764633. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764633>, abgerufen am:
30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

65. WHO ICTRP 2013f. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Japanese Subjects With High Cardiovascular Risk and With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia: 20120122; YUKAWA-2; NCT01953328.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953328>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

66. WHO ICTRP 2013g. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145: 20120138; OSLER-2; EUCTR2012-004357-83-IT.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-IT>,
abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

67. WHO ICTRP 2013h. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145-2: 20120138; OSLER-2; NCT01854918.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854918>, abgerufen am:
30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

68. WHO ICTRP 2013i. *A Multicenter, Randomized Study in Subject With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects' Ability to Administer Evolocumab (AMG 145): 20120356 ; THOMAS-2; NCT01879319.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879319>, abgerufen am:
30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

69. WHO ICTRP 2013j. *A Multicenter, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects' Ability to Administer Evolocumab (AMG 145): 20120348; THOMAS-1; NCT01849497.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849497>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

70. WHO ICTRP 2013k. *A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden as Measured by Intravascular Ultrasound in Subjects Undergoing Coronary Catheterization.: 20120153; GLAGOV; NCT01813422.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813422>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

71. WHO ICTRP 2014a. *A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial: 20130385; EBBINGHAUS; NCT02207634.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207634>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

72. WHO ICTRP 2014b. *A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145): 20130385; EBBINGHAUS; EUCTR2014-001976-75-SE.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001976-75-SE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

73. WHO ICTRP 2014c. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects: 20120332; GAUSS-3; EUCTR2013-000935-29-DE.*

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000935-29-DE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

74. WHO ICTRP 2014d. *A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab: NCT02304484.* Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304484>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

75. WHO ICTRP 2014e. *Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Site Study to Evaluate the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment, Alone and in Combination With Atorvastatin, on Lipoprotein Kinetics: 20130194; FLOREY; NCT02189837.*

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189837>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

76. WHO ICTRP 2014f. *Phase 1, Open-label, Single-dose Study of Evolocumab (AMG 145) Administered Subcutaneously to Subjects With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment or End Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis: NCT02275156.*

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275156>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

77. WHO ICTRP 2015a. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When AMG 145 is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease: 20110118; FOURIER; CTRI/2014/01/004324.*

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004324>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

78. WHO ICTRP 2015b. *Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for LDL-C Reduction in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With HeFH: NCT02392559.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392559>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

1. Clinicaltrials.gov 2007. *Randomized Multicenter Crossover Study to Compare the Plasmal® Futura Heparin Induced Extracorporeal Lower Density Lipo-Protein (LDL) Precipitation (H.E.L.P.) Apheresis System to the Approved Secura System in the Reduction of LDL-c in Patients With Hypercholesterolemia: NCT00526058; LDLc-A-US2-0406.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00526058>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E3 nicht erfüllt.

2. Clinicaltrials.gov 2008. *A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering Regimen and Who Are Not on Apheresis: NCT00794664; MIPO3500108, 2008-006020-53.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00794664>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E2 nicht erfüllt.

3. Clinicaltrials.gov 2009a. *Long Term, Follow-on Study of Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT00943306; 733-012.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00943306>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E7 nicht erfüllt.

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

4. Clinicaltrials.gov 2009b. *Low-Density Lipoprotein (LDL) Apheresis Using H.E.L.P. Therapy (Secura): NCT00916643; BBMI_HELP_Secura*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00916643>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E3 nicht erfüllt.

5. Clinicaltrials.gov 2010a. *Effects of Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis on Inflammatory and Lipid Markers (INFLAME): NCT01138371; IRB00044778, INFLAME_EUH*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01138371>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E7 nicht erfüllt.

6. Clinicaltrials.gov 2010b. *Randomized Controlled Trial of Lipid Apheresis in Patients With Elevated Lipoprotein(a) (ELAILa): NCT01064934; ELAILa-01*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01064934>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

7. Clinicaltrials.gov 2010c. *The Rogosin Institute Homozygous Familial Hypercholesterolemia Repository: NCT01109368; 0912010770*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01109368>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

8. Clinicaltrials.gov 2011. *Removal of Anti-Angiogenic Proteins in Preeclampsia Before Delivery (RAAPID-II): NCT01404910; 2012-P-000467/1*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01404910>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

9. Clinicaltrials.gov 2012a. *Effect of LDL-apheresis on PTX3 Plasma Levels in Hypercholesterolemic Patients: NCT01678521*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01678521>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E7 nicht erfüllt.

10. Clinicaltrials.gov 2012b. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients Treated by Regular Apheresis (MICA): NCT01598948*; . Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01598948>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

11. Clinicaltrials.gov 2012c. *Safety and Efficacy of the DALI LDL-adsorber and MONET Lipoprotein Filter (LINET): NCT01753232; TA-DALI-MONET-01-D*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01753232>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2013. *Prolongation of Pregnancy in Preeclampsia by Therapeutic Lipid Apheresis: NCT01967355; 2013-15*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01967355>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

13. Clinicaltrials.gov 2014a. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rosuvastatin in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HYDRA): NCT02226198; D3561C00004*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226198>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

14. Clinicaltrials.gov 2014b. *Comparisons of Two Low-density Lipoprotein Apheresis Systems in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (APHERESE): NCT02286596; APHERESE*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286596>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

15. Clinicaltrials.gov 2014c. *Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients With HoFH on Concurrent Lipid-Lowering Therapy: NCT02173158; AEGR-733-030*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173158>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

16. Clinicaltrials.gov 2014d. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy (ODYSSEY ESCAPE): NCT02326220; R727-CL-1216*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326220>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

17. Clinicaltrials.gov 2015a. *Acute Microvascular Changes With LDL Apheresis: NCT02388633; LDL Apheresis*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388633>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

18. Clinicaltrials.gov 2015b. *Effects of LDL Apheresis System on the Expression of Genes Involved in Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Homozygotes for Familial Hypercholesterolemia (LA-PBMC): NCT02462655; LA-PBMC*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462655>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2015c. *Use of Apheretic Technologies in Cardiovascular Disease: NCT02380534*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380534>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

20. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2009a. *A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipidlowering Therapy: EudraCT Number: 2008-007058-36*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007058-36>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E7 nicht erfüllt.

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

21. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2009b. *A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering...: 2008-006020-53*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-006020-53>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

22. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012a. *A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia: EudraCT Number: 2011-005400-15*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005400-15>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

23. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012b. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients with Severe LDLHypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis: EudraCT Number: 2011-002539-24*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002539-24>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

24. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2013. *A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Lipid-Lowering Therapy in Adult Pa...: 2012-002434-37*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002434-37>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

25. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2014a. *A Multicenter, Open-Label Study of Sebelipase Alfa in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency: EudraCT Number: 2011-004287-30*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004287-30>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

26. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2014b. *A Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multi center, Cross over Study of Rosuvastatin in Children and Adolescents (aged 6 to <18 years) with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): EudraCT Number: 2014-000972-24.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000972-24+>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

27. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2015a. *A 12-week, open-label, dose-escalating, phase 2 study to evaluate the effects of MBX-8025 in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): EudraCT Number: 2014-004856-68.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004856-68>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E5 nicht erfüllt.

28. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2015b. *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 A...: EudraCT Number: 2014-001917-20.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001917-20+>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:Duplikat.

29. PharmNet.Bund 2007. *A Multicenter, Randomized, Comparative, Patientblinded Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GCSF Alone Versus AMD3100 (240 µg/kg) Added to a GCSF Mobilization Regimen in Adult Patients with Non- Hodgkin's Lymphoma (NHL), Hodgkin's Disease (HD) or Multiple Myeloma (MM) Who Have Previously Failed Stem Cell Collections.: 2006-004247-29.* Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

30. PharmNet.Bund 2008. *Plerixafor and G-CSF for the Mobilisation of Peripheral Blood Stem Cells for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Hodgkin's*

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

Lymphoma (NHL), Hodgkin's Disease (HD) or Multiple Myeloma (MM) - Safety Study in a General Autologous Transplant Population: 2008-000689-21. Verfügbar unter:
<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

31. PharmNet.Bund 2009a. *A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering Regimen and Who are Not on Apheresis: 2008-006020-53.* Verfügbar unter:
<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:Duplikat.

32. PharmNet.Bund 2009b. *An open-label, uncontrolled, multicenter, multinational study on the efficacy and safety of administration of donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR), through the use of TH9402 and light treatment in an ex vivo process, in patients receiving a CD34-selected peripheral blood stem cell graft from a related, haploidentical donor.: 2008-008198-73.* Verfügbar unter:
<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

33. PharmNet.Bund 2010a. *A Phase 1/2 Combined Dose Ranging and Randomised, Open-label, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Plerixafor in Addition to Standard Regimens for Mobilisation of Haematopoietic Stem Cells into Peripheral Blood, and Subsequent Collection by Apheresis, Versus Standard Mobilisation Regimens Alone in Paediatric Patients, Aged 1 to <18 Years, with Solid Tumours Eligible for Autologous Transplants: 2010-019340-40.* Verfügbar unter:
<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

34. PharmNet.Bund 2010b. *Clofarabine salvage therapy in patients with relapsed or refractory AMLThe BRIDGE Trial(Therapie mit Clofarabin bei rezidivierter oder*

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

refraktärer akuter myeloischer Leukämie (Bridge-Studie): 2010-022584-35. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

35. PharmNet.Bund 2010c. *Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels: 2009-014582-51. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.*

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

36. PharmNet.Bund 2012. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients with Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis: 2011-002539-24. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.*

Ausschlussgrund:Duplikat.

37. PharmNet.Bund 2013a. *A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Lipid-Lowering Therapy in Adult Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) with a 52-Week Open-Label Extension: 2012-002434-37. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.*

Ausschlussgrund:Duplikat.

38. PharmNet.Bund 2013b. *PLERIXAFOR AS A SALVAGE REGIMEN TO MOBILIZE ALLOGENEIC STEM CELLS IN HEALTHY VOLUNTEERS Plerixafor als zweiter Therapieansatz zur Mobilisierung von allogenen Stammzellen bei gesunden Probanden: 2013-000184-93. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.*

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

39. PharmNet.Bund 2013c. *The feasibility and efficacy of subcutaneous and intravenous Plerixafor for mobilization of peripheral blood stem cells in allogeneic HLA-identical sibling donors: a randomized phase II study.: 2010-023436-16.* Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

40. PharmNet.Bund 2014a. *A Multicenter, Open-Label Study of Sebelipase Alfa in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency: 2011-004287-30.* Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

41. PharmNet.Bund 2014b. *A Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multi center, Cross over Study of Rosuvastatin in Children and Adolescents (aged 6 to <18 years) with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): 2014-000972-24.* Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

42. PharmNet.Bund 2015. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy: 2014-001917-20.* Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

43. WHO ICTRP 2007a. *LDL Apheresis for the Treatment of Congestive Heart Failure: NCT00510601.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510601>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E1 nicht erfüllt.

44. WHO ICTRP 2007b. *Randomized Multicenter Crossover Study to Compare the Plasmat® Futura Heparin Induced Extracorporeal Lower Density Lipo-Protein (LDL) Precipitation (H.E.L.P.) Apheresis System to the Approved Secura System in the Reduction of LDL-c in Patients With Hypercholesterolemia: NCT00526058*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00526058>, abgerufen am:
13.07.2015.

Ausschlussgrund:Duplikat.

45. WHO ICTRP 2008. *A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering Regimen and Who Are Not on Apheresis: NCT00794664*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00794664>, abgerufen am:
13.07.2015.

Ausschlussgrund:Duplikat.

46. WHO ICTRP 2009. *Post Marketing Surveillance Study for LDL Apheresis Using H.E.L.P. Therapy: NCT00916643*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916643>, abgerufen am:
13.07.2015.

Ausschlussgrund:Duplikat.

47. WHO ICTRP 2010. *Inflammatory and Lipid Markers Pre- and Post-LDL Apheresis: A Multicenter Experience: NCT01138371*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01138371>, abgerufen am:
13.07.2015.

Ausschlussgrund:Duplikat.

48. WHO ICTRP 2012a. *Effect of LDL-apheresis on Pentraxin3 Plasma Levels in Hypercholesterolemic Patients With Coronary Artery Disease: NCT01678521*. Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678521>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

49. WHO ICTRP 2012b. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients With Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis: NCT01598948*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01598948>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

50. WHO ICTRP 2012c. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients with Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis - MICA: EUCTR2011-002539-24-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002539-24-DE>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

51. WHO ICTRP 2014a. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy: NCT02326220*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326220>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

52. WHO ICTRP 2014b. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - ODYSSEY ESCAPE: EUCTR2014-001917-20-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001917-20-DE>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

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

53. WHO ICTRP 2014c. *Comparisons of Two Low-density Lipoprotein Apheresis Systems in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02286596*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286596>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

54. WHO ICTRP 2014d. *LDL cholesterol apheresis treatment for diabetic nephropathy with severe urinary protein: a multicenter prospective study: JPRN-UMIN000014875*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014875>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

55. WHO ICTRP 2015a. *Acute Microvascular Changes With LDL Apheresis: NCT02388633*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388633>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

56. WHO ICTRP 2015b. *Effects of LDL Apheresis System on the Expression of Genes Involved in Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Homozygotes for Familial Hypercholesterolemia: NCT02462655*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462655>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

57. WHO ICTRP 2015c. *Use of H.E.L.P. Apheresis in Patients With High Cardiovascular Disease Lp(a)-Related: NCT02380534*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02380534>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RUTHERFORD-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm sc) über eine Studiendauer von zwölf Wochen bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) auf stabiler Statin-Dosierung.</p> <p>Primär sollte die Wirksamkeit hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf gezeigt werden.</p> <p>Statistische Hypothesen (pro Dosierungsfrequenz q2w, qm):</p> <p>H₀: Keine mittlere Abweichung in der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf oder in der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf im LDL-C-Wert zwischen Evolocumab und Placebo</p> <p>H₁: Mittlere Abweichung in der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf oder in der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf im LDL-C-Wert zwischen Evolocumab und Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 (Evolocumab 140 mg q2w vs. Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo q2w vs. Placebo qm).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es drei Protokollanpassungen und eine Anpassung des statistischen Analyseplans.</p> <p>Wichtige Punkte der Anpassungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung eines Testverfahren zum Testen von vorangegangenen oder bestehenden HCV-Infektionen und zur Bestimmung der Viruslast bei Hochrisikopatienten • Einführung eines Schwangerschaftstests über Urintestung am ersten Tag, in Woche vier und Woche acht für gebärfähige Frauen • Einführung einer neuen Evolocumab-Formulierung und von Fertigpens, um den Patienten eine Anwendung der Studienmedikation von zu Hause aus zu ermöglichen • Ersetzen der Visiten in Woche vier und sechs durch die häusliche Anwendung der Studienmedikation <p>Änderung des statistischen Analyseplans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung des Glukose-Intoleranz-Status als Kovariate zu Studienbeginn und Europa als Regionskovariate • Hinzufügen der Berechnung der Differenzen bei den Modell-Schätzern zwischen Evolocumab qm und q2w mit den jeweiligen Konfidenzintervallen für jeden Lipidparameter • Ergänzung der Sicherheitsanalysen zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wirkstoffbezogenen unerwünschten Ereignissen und protokollspezifischen Ereignissen von besonderem Interesse.</p> <p>Für endpunktbezogene Änderungen siehe Punkt 6b.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unterschriebene Einwilligungserklärung • männliche und weibliche Patienten ≥ 18 bis ≤ 80 Jahren mit diagnostizierter HeFH bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Diagnose nach den Kriterien der Simon Broome Register Group: <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamt-Cholesterinkonzentration > 290 mg/dl ($> 7,5$ mmol/l) im jugendlichen Alter oder eine Gesamt-Cholesterinkonzentration > 260 mg/dl in der Kindheit (Alter < 16 Jahre), oder eine LDL-C-Konzentration > 190 mg/dl ($> 4,9$ mmol/l) im jugendlichen Alter oder > 155 mg/dl ($> 4,0$ mmol/l) in der Kindheit und Sehnenxanthomen beim Patienten oder Verwandten ersten oder zweiten Grades 2. DNS-basierte Belege für Mutationen der LDLR-, Apolipoprotein B- oder PCSK9-Gene 3. Gesamt-Cholesterinkonzentration > 290 mg/dl ($> 7,5$ mmol/l) im jugendlichen Alter oder eine Gesamt-Cholesterinkonzentration > 260 mg/dl in der Kindheit (Alter < 16 Jahre), oder eine LDL-C-Konzentration > 190 mg/dl ($> 4,9$ mmol/l) im jugendlichen Alter oder > 155 mg/dl ($> 4,0$ mmol/l) in der Kindheit und Myokardinfarkt vor dem 50. Lebensjahr bei einem Verwandten zweiten Grades oder vor dem 60. Lebensjahr bei einem Verwandten ersten Grades in der familiären Krankheitsgeschichte 4. Gesamt-Cholesterinkonzentration > 290 mg/dl ($> 7,5$ mmol/l) im jugendlichen Alter oder eine Gesamt-Cholesterinkonzentration > 260 mg/dl in der Kindheit (Alter < 16 Jahre), oder eine LDL-C-Konzentration > 190 mg/dl ($> 4,9$ mmol/l) im jugendlichen Alter oder > 155 mg/dl ($> 4,0$ mmol/l) in der Kindheit und erhöhte Gesamt-Cholesterinkonzentration von > 260 mg/dl ($> 7,5$ mmol/l) bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades oder > 260 mg/dl ($> 6,7$ mmol/l) bei dem Kind, dem Bruder oder der Schwester (Alter < 16 Jahre) • Einnahme einer stabilen Dosis eines zugelassenen Statins und einer stabilen Dosis für alle weiteren zugelassenen lipidregulierenden Arzneimittel für mindestens vier Wochen vor dem LDL-C-Screening, ohne Titrierungsbedarf • LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) im nüchternen Zustand und Triglycerid-Wert ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) im nüchternen Zustand während des Screenings.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie • LDL- oder Plasma-Apherese vier Monate vor der Randomisierung • NYHA Stadium III oder IV Herzinsuffizienz oder Patienten mit einer Ejektionsfraktion des linken Ventrikels < 30 % • unkontrollierte kardiale Arrhythmie definiert als rezidivierende und hochsymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Überleitung, oder supraventrikuläre Tachykardie, die nicht durch Arzneimittel kontrolliert ist, drei Monate vor Randomisierung • Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass, oder Schlaganfall drei Monate vor Randomisierung • geplanter Eingriff am Herzen oder Revaskularisation • Diabetes mellitus Typ 1, schlecht kontrollierter Typ 2 Diabetes mellitus Typ 2 Diabetes mellitus (HbA1c > 8,5 %), neu diagnostizierter Typ 2 Diabetes mellitus Typ 2 Diabetes mellitus (sechs Monate vor Randomisierung) oder laboratorischer Beleg für das Vorliegen von Diabetes während des Screenings (PlasmaGlukose im nüchternen Zustand \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder HbA1c \geq 6,5 %) ohne bestehende Diagnose für Diabetes • unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer / diastolischer Ruhe-Blutdruck > 160 / 100 mmHg • Patient benötigt eine Hochtitrierung seiner aktuellen Statin-Dosis • Patient hat innerhalb von sechs Wochen vor dem LDL-C-Screening roten Hefereis, Omega-3 Fettsäuren (> 1.000 mg/Tag) oder andere lipidregulierende Wirkstoffe als Statine, Ezetimib, Gallensäurebinder, Stanol oder zugelassene Nicotinsäure eingenommen • Patient hat zwölf Monate vor dem LDL-C-Screening das Cholesterinester-Transferprotein eingenommen • Behandlung innerhalb der letzten drei Monate vor dem LDL-C-Screening mit einem der folgenden Wirkstoffe: systemischen Cyclosporinen, systemischen Steroiden, Vitamin A-Derivaten und Retinolderivaten zur Therapie von dermatologischen Erkrankungen • unkontrollierte Hypothyreose oder Hyperthyreose (Thyreotropin < 1,0xUntergrenze des Normbereichs; Thyreotropin > 1,5xObergrenze des Normbereichs) beim Screening • moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) beim Screening • aktive Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase > 2xObergrenze des Normbereichs)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinkinase > 3xObergrenze des Normbereichs beim Screening • bekannte aktive Infektion oder schwere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörung nach Einschätzung des Prüfarztes • diagnostizierte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie drei Monate vor der Randomisierung • unzuverlässiger Studienteilnehmer nach Einschätzung des Studienpersonals • derzeitige oder beendete Teilnahme an einer anderen Prüfpräparat oder Wirkstoff untersuchenden Studie (30 Tage vor Beginn der vorliegenden Studie), Einnahme anderer Prüfpräparate als der Studienmedikation • Frauen, die entweder keine effektive Verhütungsmethode für mindestens einen Monat vor dem Screening verwendeten oder sich weigerten, diese Verhütungsmethoden während der Studienteilnahme und für weitere 15 Wochen nach Studienende einzusetzen; ausgenommen sind Frauen mit Sterilisation oder nach der Menopause • Studienteilnehmerin ist schwanger, stillt oder plant während der Studienteilnahme oder 15 Wochen nach Studienende schwanger zu werden bzw. zu stillen • Malignität (ausgenommen nicht Melanom Hautkrebs, Cervixkarzinom in Situ, ductale Carcinoma in situ oder Stadium 1 Prostatakarzinom) innerhalb der letzten fünf Jahre • Studienteilnehmer hat zuvor AMG145 oder einen anderen PCSK9-Inhibitor als Prüfpräparat eingenommen • bereits bekannte Empfindlichkeit gegenüber den aktiven Wirkstoffen oder ihrer Trägerstoffe • Studienteilnehmer hätte nicht zu den im Protokoll bestimmten Visiten oder Eingriffen erscheinen können • Patient hat eine Erkrankung / Einschränkung, die - nach Einschätzung des Prüfarztes - diesen beeinträchtigt eine Einwilligungserklärung zu erteilen oder an allen benötigten Studienvorgängen teilzunehmen • Patienten mit Vorgeschichte oder Belegen auf klinisch signifikante Erkrankungen, die die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Studienbewertung, -prozesse und –beendigung beeinträchtigen würden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie mit 39 Studienzentren in 14 Ländern (Australien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Placebo Run-in: sechs Wochen vor Randomisierung</p> <p>Placebo 3,0 ml qm sc, drei nacheinander folgende Injektionen mittels Fertigen.</p> <p>Schulung von Patienten und Pflegekräften durch qualifiziertes Studienpersonal, damit die Studienmedikation im häuslichen Umfeld zu Protokoll-definierten Zeitpunkten injiziert werden konnte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<p>Behandlungsdauer mit Studienmedikation: zwölf Wochen</p> <p>Behandlung mit Evolocumab / Placebo: Evolocumab 140 mg q2w sc oder Placebo 1,0 ml q2w sc, als Injektion mittels Fertipgen.</p> <p>oder Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 3,0 ml qm sc, als drei nacheinander folgende Injektionen innerhalb von 30 Minuten mittels Fertipgen.</p> <p>Zu den Visiten an Tag 1, Woche zwei (q2w), Woche acht (q2w, qm) und Woche zehn (q2w) wurde die Studienmedikation im jeweiligen Zentrum verabreicht; zu den Visiten Woche vier (q2w und qm) und Woche sechs (q2w) fand die Verabreichung im häuslichen Umfeld statt.</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>Die folgenden Erhebungszeitpunkte wurden im Prüfplan definiert:</p> <table border="1" data-bbox="715 846 1366 1447"> <thead> <tr> <th data-bbox="715 846 890 896">Nr. der Visite</th> <th data-bbox="890 846 1366 896">Studienwoche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="715 896 890 974">1</td> <td data-bbox="890 896 1366 974">Screening (sechs Wochen vor Studienbeginn)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 974 890 1052">2</td> <td data-bbox="890 974 1366 1052">Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1052 890 1102">3</td> <td data-bbox="890 1052 1366 1102">Woche 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1102 890 1180">4</td> <td data-bbox="890 1102 1366 1180">Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1180 890 1258">5</td> <td data-bbox="890 1180 1366 1258">Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1258 890 1308">6</td> <td data-bbox="890 1258 1366 1308">Woche 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1308 890 1357">7</td> <td data-bbox="890 1308 1366 1357">Woche 10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1357 890 1406">8</td> <td data-bbox="890 1357 1366 1406">Woche 12 (Studienende qm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1406 890 1447">9</td> <td data-bbox="890 1406 1366 1447">Woche 14 (Studienende q2w)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebungszeitpunkte der Hauptzielparameter (primäre und sekundäre Endpunkte): Erhebung der Lipidparameter für die co-primären und die co-sekundären Endpunkte zu jeder Visite, ausgenommen der Wochen vier und sechs. Apolipoprotein A-, Apolipoprotein B- und Lipoprotein(a)-Werte wurden zur Visite 1 sowie in Woche zehn und zwölf gemessen.</p> <p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul data-bbox="726 1765 1401 1899" style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts bei Patienten mit HeFH von Studienbeginn bis Woche zwölf • mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf <p>Co-sekundäre Endpunkte (von Studienbeginn bis Woche zwölf; bei Mittel: von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf):</p>	Nr. der Visite	Studienwoche	1	Screening (sechs Wochen vor Studienbeginn)	2	Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)	3	Woche 2	4	Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)	5	Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)	6	Woche 8	7	Woche 10	8	Woche 12 (Studienende qm)	9	Woche 14 (Studienende q2w)
Nr. der Visite	Studienwoche																					
1	Screening (sechs Wochen vor Studienbeginn)																					
2	Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)																					
3	Woche 2																					
4	Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)																					
5	Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)																					
6	Woche 8																					
7	Woche 10																					
8	Woche 12 (Studienende qm)																					
9	Woche 14 (Studienende q2w)																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ebene 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LDL-C-Wertes • Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nach zwölf Wochen • prozentuale Veränderung des non-HDL-C-Wertes • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin / HDL-C-Verhältnisses • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-Verhältnisses <p>Ebene 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des Lipoprotein(a)-Wertes • prozentuale Veränderung der Triglyzeride • prozentuale Veränderung des VLDL-C • prozentuale Veränderung des HDL-C. <p>Tertiäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein A von Studienbeginn bis Woche zwölf • mittlere prozentuale Veränderung des Apolipoprotein A von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf. <p>Forschungsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz folgender Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod unabhängig von der Ursache ○ Kardiovaskulärer Tod ○ Myokardinfarkt ○ Hospitalisierung bei instabiler Angina ○ Koronare Revaskularisation ○ Schlaganfall ○ Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz ○ Transiente ischämische Attacke • Inzidenz nicht-koronarer Revaskularisation • Veränderung der PCSK9-Konzentration von Studienbeginn zu jeder Visite • Veränderung und prozentuale Veränderung der folgenden Werte: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-C ○ Gesamt-Cholesterin ○ Non-HDL-C ○ Apolipoprotein B ○ Gesamt-Cholesterin / HDL-C-Verhältnis ○ Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-Verhältnis ○ Triglyzeride ○ VLDL-C ○ HDL-C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Apolipoprotein A ○ Lipoprotein(a) <p>von Studienbeginn zu jeder Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochsensitives C-reaktives Protein zur jeder geplanten Bewertung • HbA1c zu jeder geplanten Bewertung. <p>Pharmakokinetische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ungebundene Serumkonzentration von Evolocumab nach zehn und zwölf Wochen. <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen • Sicherheitslaborwerte und Vitalparameter bei jeder geplanten Visite • Elektrokardiogramm-Parameter bei jeder geplanten Visite • Auftreten von Evolocumab-Antikörperbildung(bindend und neutralisierend).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Wichtige Punkte der Protokollanpassungen hinsichtlich Endpunkten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im VLDL-C-Wert von Studienbeginn bis Woche zwölf wurde vom tertiären zum sekundären Endpunkt bestimmt • Transiente ischämische Attacken und nicht-koronare Revaskularisation wurden als exploratorische Endpunkte hinzugefügt • mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf wurde als co-primärer Endpunkt hinzugefügt • Mittelwerte der Wochen zehn und zwölf wurden als co-sekundäre Endpunkte für alle sekundären Endpunkte hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobe für diese Studie wurde geschätzt, um sicher zu stellen, dass eine ausreichend große Datenbasis besteht, um die Indikationen primäre Hyperlipidämie und gemischte Dyslipidämie abzudecken. Die geplante Stichprobengröße war 300 Patienten (100 Evolocumab 2qw, 100 Evolocumab qm, 50 Placebo q2w, 50 Placebo qm). Die primäre Analyse erforderte die Testung jedes co-primären Endpunkts und der Nachweis eines Signifikanzniveaus von 0,05.</p> <p>Angenommen wurde ein wahrer Therapieeffekt von Evolocumab gegenüber Placebo mit einer LDL-C-Reduktion von 20 % nach zwölf Wochen und einer Standardabweichung von 20 %.</p> <p>Zusätzlich wurde die Annahme getroffen, dass der Therapieeffekt abgeschwächt wird und 2 % der randomisierten Patienten keine Behandlung erhalten. Damit wies die Stichprobe für ein Testen auf Überlegenheit von Evolocumab nach zwölf Wochen die Power von 98 % auf.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Fallzahlberechnung erfolgte mithilfe eines 2-seitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 für jeden Test (Evolocumab q2w vs. Placebo q2w und Evolocumab qm vs. Placebo qm), einem abgeschwächten Behandlungseffekt hinsichtlich der LDL-C-Reduktion von 16,5 % und einer abgeschwächten Standardabweichung von 23 %. Damit hatte die geplante Stichprobe 96 % (98% x98%) Power für das Testen auf Überlegenheit von beiden Evolocumab Dosierungen gegenüber Placebo hinsichtlich der co-primären Endpunkte. Da die Teststatistik zwischen den Studiengruppen q2w und qm unabhängig voneinander war, musste die Power der Stichprobe mindestens 92 % betragen, um die Überlegenheit beider Evolocumab-Dosierungen gegenüber Placebo zu zeigen.</p> <p>Für die Berechnung der Power wurde die Software nQuery Version 7.01 genutzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die vorliegende Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde planmäßig durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Angewandte Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung auf die vier Studienarme erfolgte im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 durch einen vordefinierten Randomisierungsplan und ein zentrales Randomisierungssystem IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Abschluss der Screening-Phase und nach Bestätigung der Eignung auf Basis der LDL-C-Level (< 160 mg/dl (4,2 mmol/l); ≥ 160 mg/dl) und Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn (ja; nein) stratifiziert.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Geeignete Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels computergeneriertem Randomisierungsplan, der von Amgen vor Studienbeginn erstellt wurde. Jedem geeigneten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung wurde eine Identifikationsnummer durch das validierte System IVRS zugeteilt. Jeder Patient erhielt nur eine Randomisierungs- bzw. Identifikationsnummer. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?</p>	Screening der Patienten fand in einem der Studienzentren statt. Bei Eignung und einer unterschriebenen Einwilligungserklärung wurde die Gruppenzuteilung des Patienten durch den Vertreter eines Zentrums, der bei IVRS anrief und einen Patienten anmeldete, mittels einer durch das System erstellten Randomisierungsnummer durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde von Amgen vor Studienbeginn erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Lediglich die Dosishäufigkeit (q2w, qm) war bekannt. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das unabhängige DMC sowie die unabhängigen Biostatistiker waren nicht verblindet und hatten Zugang zu Patientendaten pro DMC Quartal. Pharmakokinetische Wissenschaftler und Programmierer von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amgen, die die pharmakokinetischen Daten vorbereiteten, hatten begrenzt Zugang zu Patientendaten, waren jedoch vom Evolocumab-Studienteam ausgeschlossen.</p> <p>Die Zuteilung in einen der vier Studienarme erfolgte durch Randomisierungsnummern mithilfe des des zentralen Randomisierungssystems IVRS.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion im Fertigtippen entsprachen exakt denen von Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse-Populationen:</p> <p>Full-Analysis-Set (FAS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Completer-Analysis-Set (CAS): alle FAS-Patienten, die die Studienmedikation wie geplant einnahmen und für die Werte für die co-primären Endpunkte beobachtet wurden.</p> <p>Pharmacokinetic-Analysis-Set: Patienten mit mindestens einem Evolocumab- oder PCSK9-Ergebnis.</p> <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden am FAS vorgenommen.</p> <p>Primäre Analysen:</p> <p>Zum Vergleich von Evolocumab vs. Placebo hinsichtlich der co-primären Endpunkte wurde das Repeated measures linear effects-Modell verwendet. Es enthielt folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung / Visite. Fehlende Werte wurden bei diesem Modell nicht imputiert.</p> <p>Sekundäre Analysen:</p> <p>Das statistische Modell und das Testen der co-sekundären Endpunkte der Ebene 1 ähnelten der primären Analysen. Zur Analyse der Erreichung eines LDL-C-Schwellenwerts von < 70 mg/dl wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren, angewandt.</p> <p>Das statistische Modell für co-sekundäre Endpunkte der Ebene 2 entsprach dem der co-sekundären Endpunkte der Ebene 1, das Testen wurde mithilfe eines union-intersection-Tests durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Subgruppenanalysen für co-primäre Endpunkte wurden für folgende Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C-Wert beim Screening (< 160 mg/dl (4,2 mmol/l); ≥ 160 mg/dl) • Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn (ja; nein) • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • LDL-C zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median) • BMI (< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²) • Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median; < 150 mg/dl (1,7 mmol/l), ≥ 150 mg/dl - < 200 mg/dl (2,3 mmol/l), ≥ 200 mg/dl)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • geografische Region (Nordamerika; Europa; andere) • Hypertonie (ja; nein) • frühzeitige koronare Herzerkrankung in der familiären Erkrankungs-geschichte (ja; nein) • PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median) • ethnische Herkunft (Schwarz; kaukasisch; andere) • Raucherstatus (ja; nein) • Glukose-Intoleranz-Status (Typ 2 Diabetes mellitus/Typ 2 Diabetes mellitus; metabolisches Syndrom; keines von Beiden) • Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung zu Studienbeginn ≥ 2 (ja; nein) • HeFH-Status (definitiv; möglich) • lipidregulierende Vorbehandlung (intensive Statingabe; nicht-intensive Statingabe) • National Cholesterol Education Program (NCEP) Hochrisiko (ja; nein) <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu testen, wurden für die co-primären Endpunkte Sensitivitätsanalysen zu den gleichen Merkmalen durchgeführt, wie sie oben für die Subgruppenanalysen angegeben sind. Die Durchführung der Sensitivitätsanalysen erfolgte durch Wiederholung der primären Analysen am CAS und Quade-Tests am CAS.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Anzahl der Studienteilnehmer:</p> <p>a) Randomisierte Patienten: Evolocumab 140 mg q2w: 111 Evolocumab 420 mg qm: 110 Placebo q2w: 55 Placebo qm: 55</p> <p>b) Behandelte Patienten: Evolocumab 140 mg q2w: 110 Evolocumab 420 mg qm: 110 Placebo q2w: 54 Placebo qm: 55</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt wurden: Evolocumab 140 mg q2w: 104 Evolocumab 420 mg qm: 103 Placebo q2w: 51 Placebo qm: 46.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Siehe folgend CONSORT-Flussdiagramm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum vom 07.02.2013 bis 19.12.2013 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. C: Cholesterol; CAS: Completer-Analysis-Set; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMC: Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee); DNS: Desoxyribonukleinsäure; FAS: Full-Analysis-Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des Hämoglobins; HCV: Hepatitis C Virus; HDL: High-density lipoprotein; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; IVRS: Interactive voice / web response system; LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterol; LDLR: LDL-Rezeptor; NCEP: National Cholesterol Education Program; NYHA: New York Heart Association; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; qm: Einmal monatlich; sc: Subkutan; q2w: Alle zwei Wochen; VLDL: Very low density lipoprotein</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

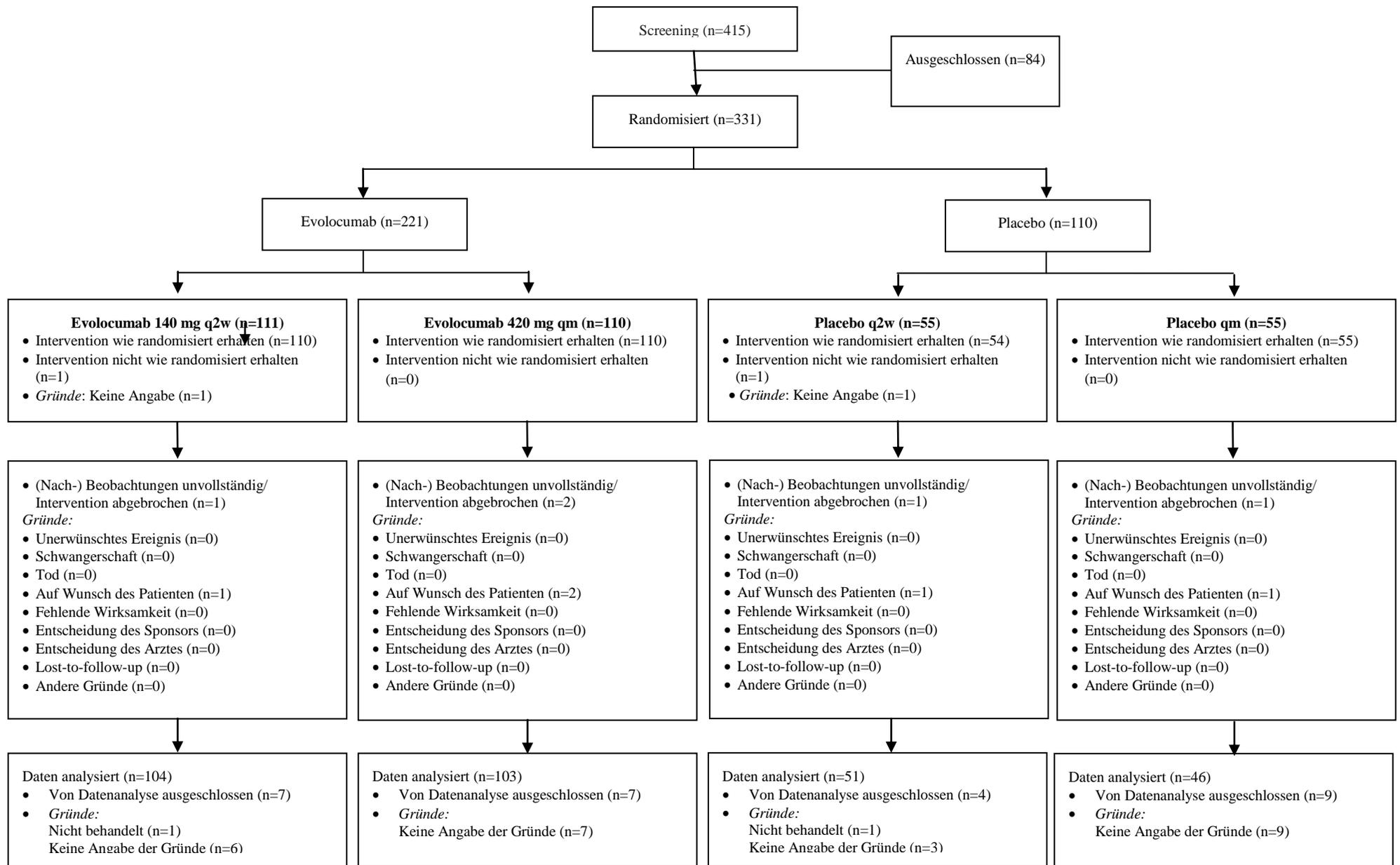


Tabelle 4-4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESCARTES

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III Studie ist die Bewertung der Langzeitverträglichkeit von Evolocumab (420 mg qm sc) über eine Studiendauer von 52 Wochen bei Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie.</p> <p>Primär sollte die Wirksamkeit von Evolocumab gegenüber Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 bei Patienten unter einer lipidsenkenden Therapie gezeigt werden.</p> <p>Statistische Hypothesen: $H_0: \mu = 0$ $H_1: \mu \neq 0$</p> <p>μ entspricht dem Therapieeffekt als prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 von Evolocumab 420 mg qm im Vergleich zu Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es vier Protokollanpassungen und zwei Anpassungen des statistischen Analyseplans.</p> <p>Wichtige Punkte der Anpassungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Vitamin E-Unterstudie • Präzisierung der Definition der KHK Risiko-äquivalenten Erkrankungen / Faktoren • Hinzufügen der Informationen zur Wirkstoffgabe und zur systematischen Kontrolle der Arzneimittelverordnung (Abgleich der Medikation, die der Patient einnimmt mit der verordneten Medikation) • Hinzufügen der Testung auf Steroide am ersten Tag, in Woche zwölf, 24 und 52 • Einführen des Prozess zum Update des DMC hinsichtlich LDL-Werten < 25 mg/dl • Erweiterung der Stichprobengröße wurde von 600 auf 900 Studienteilnehmer, um die Langzeitdatenverfügbarkeit- zu Sicherheit und -Verträglichkeit für die Zulassung zu erhöhen • Änderung der Bezeichnung „Hypercholesterinämie“ zu „Hyperlipidämie“, um mit den Phase III Protokollen von Amgen konsistent zu bleiben • Erlaubnis zur Reduktion der Titration bei Patienten, die der Behandlungsgruppe mit maximaler Basistherapie zugeordnet wurden und deren LDL den Eingangswert überstieg • Änderung der Anforderungen zur Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Werktag auf 24 Stunden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einstufung der Studie von Phase II auf Phase III aufgrund der Anforderungen • Aktualisierung dreier sekundärer Endpunkte • Veränderung der Dosisbezeichnung von q4w auf qm • Hinzufügen des Warn-Schwellenwertes für erhöhte Triglyceridspiegel • Hinzufügen von Details, wann LDL-C mittels Ultrazentrifugation und wann errechnetes LDL-C für die Analyse herangezogen werden sollte • Ergänzung Asiens zu Studienbeginn als -Kovariate für ethnische Herkunft ergänzt • Hinzufügen eines reflexiven Algorithmus als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt • Veränderung der Kategorien des Elektrokardiogramms, um kumulativ und wechselseitig ausschließend zu sein • Entfernung der Liste geplanter TFLs • Beifügen einer zusammenfassenden Tabelle der wichtigsten Wirksamkeitsanalysen im Appendix • Einfügen der SCORE-Definition • Hinzufügen eines Triglycerid-Schwellenwertes zur Definition der reflexiven Methode • Hinzufügen der Formel zur Normierung von Vitamin E-Analyten • Entfernung des Analysesets zur Pharmakokinetik • Ergänzung der Details zum Umgang mit partiellen Daten der Begleitmedikation • Änderung der Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung von kumulativen Prozentsätzen bei Studien- und Studienmedikationsabbrüchen • Glukose-Intoleranz-Status (Typ 2 Diabetes mellitus; metabolisches Syndrom; keines von beiden) wurde als Kovariate zu Studienbeginn gewählt und ersetzte Typ 2 Diabetes mellitus (ja; nein) und metabolisches Syndrom nach definierten AHA / NHLBI-Kriterien (ja; nein) • Hinzufügen einer normierten Analyse zu der Vitamin E-Unterstudie zur Zusammenfassung • klare Definition des Behandlungseffektes hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Woche 12 bis Woche 52 <ul style="list-style-type: none"> ○ Update des Textes hinsichtlich der Ereignisse von besonderem Interesse zum Lesen der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die mit Lipidsenkungstherapien in Verbindung stehen ○ Diabetesbezogene Ereignisse ○ Muskelbezogene Ereignisse ○ Leberbezogene Ereignisse ○ Bezogen auf injizierbare Proteintherapien ○ Reaktionen an der Einstichstelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivität oder allergische Reaktionen ○ potentielle Hepatitis-C-Infektionen wurden nach der Kategorie und der bevorzugten Bezeichnung zusammengefasst. • Ersetzen des „Ausschluss der Patienten, die Testosteron erhalten haben“ durch „Patienten, die mindestens ein Vitamin E-Ergänzungsmittel während der Studie erhalten haben“ • Hinzufügen des reflexiven LDL-C-Algorithmuses zum Appendix und eine Beschreibung des reflexiven Ansatzes für reflexive LDL-C. <p>Änderung des statistischen Analyseplans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Studie wurde das Zentrum 16303 geschlossen, nachdem eine Untersuchung Verstöße gegen die GCP ergeben hat. Eine ad hoc-Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um die FAS-Patienten (n = 5) dieses Zentrums auszuschließen • Durchführung einer weiteren ad hoc-Analyse bei behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen für drei Subgruppen mit den niedrigsten LDL-C-Konzentrationen nach Studienbeginn (< 25 mg/dl; < 40 mg/dl; ≤ 40 mg/dl) • Hinzufügen muskulärer Ereignisse zur Inzidenz von positiv bestätigten Ereignissen eines Patienten • Durchführen zusätzlicher ad hoc-Analysen für die Steroidhormon-Analyten für FSH bei Frauen (FSH < 25 IU/l zu Studienbeginn und < 50 Jahren) und Männern (LH < 15 IU/l zu Studienbeginn), LH bei Frauen (< 25 IU/l zu Studienbeginn und < 50 Jahren) und Männern (LH < 15 IU/l zu Studienbeginn), Estradiol nur bei Frauen (FSH < 25 IU/l zu Studienbeginn und < 50 Jahren) und Testosteron nur bei Männern. <p>Für endpunktbezogene Änderungen siehe Punkt 6b.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unterschriebene Einwilligungserklärung • männliche und weibliche Patienten ≥ 18 bis ≤ 75 Jahren bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • LDL-C-Wert im nüchternen Zustand ≥ 75 mg/dl bei der ersten Screening-Visite • LDL-C-Wert im nüchternen Zustand am Ende des Lipid-Stabilisierungsphase ≥ 75 mg/dl (2,0 mmol/l) und Vorliegen von LDL-C-Werten basierend auf dem Risikofaktor-Status (NCEP ATP III Risikokategorien): <ul style="list-style-type: none"> ○ < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) für Patienten mit diagnostizierter KHK oder KHK Risiko-äquivalenten Erkrankungen / Faktoren (einschließlich klinischen Manifestationen nicht-koronarer Formen der Artherosklerose, Diabetes, min. zwei Risikofaktoren mit einem 10-Jahres-Risiko von > 20 % für eine schwere KHK). Risikofaktoren schließen Rauchen, Hypertonie (Blutdruck ≥ 140 / 90 mmHg oder antihypertensive Therapie), niedrige HDL-C-Werte (< 40 mg/dl), frühzeitige KHK in der familiären Krankheitsgeschichte (KHK bei männlichem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwandten ersten Grades < 55 Jahren; KHK bei weiblichen Verwandten ersten Grades < 65 Jahren) und Alter (Männer \geq 45 Jahre; Frauen \geq 55 Jahre) ein</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) bei Patienten ohne diagnostizierte KHK oder KHK Risiko-äquivalenten Erkrankungen / Faktoren ○ <u>Oder</u> bei Patienten mit maximaler lipidsenkender Basistherapie (definiert als Atorvastatin 80 mg einmal täglich und Ezetimib 10 mg einmal täglich) und LDL-C von \geq 75 mg/dl (2,0 mmol/l) am Ende der Lipid-Stabilisierungsphase. <ul style="list-style-type: none"> • Triglycerid-Wert im nüchternen Zustand \leq 400 mg/dl (4,5 mmol/l) bei der ersten Screening-Visite und am Ende der Lipid-Stabilisierungsphase. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit diagnostizierter KHK oder KHK Risiko-äquivalenten Erkrankungen / Faktoren ohne Statintherapie und mit einem LDL-C-Wert von \leq 99 mg/dl beim Screening • NYHA Stadium II, III oder IV, Herzinfarkt oder Patienten mit einer zuletzt bekannten Ejektionsfraktion des linken Ventrikels < 30 % • unkontrollierte kardiale Arrhythmie definiert als rezidivierende und hochsymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Überleitung, oder supraventrikuläre Tachykardie, die nicht durch Arzneimittel kontrolliert ist, drei Monate vor Randomisierung • Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass, oder Schlaganfall drei Monate vor Randomisierung • geplanter Eingriff am Herzen oder Revaskularisation • Diabetes mellitus Typ 1, neu diagnostizierter Typ 2 Diabetes mellitus (sechs Monate vor Randomisierung oder PlasmaGlukose im nüchternen Zustand \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) beim Screening oder HbA1c \geq 6,5 %), schlecht kontrollierter Typ 2 Diabetes mellitus (HbA1c > 8,5 %) • unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer / diastolischer Ruhe-Blutdruck > 160 / 100 mmHg, nach wiederholter Messung • Patient hat innerhalb von sechs Wochen vor dem LDL-C-Screening roten Hefereis, > 200 mg/Tag Nicotinsäure, > 1.000 mg/Tag Omega-3 Fettsäuren oder andere lipidregulierende Wirkstoffe als Statine oder Ezetimib eingenommen, wie z.B. Fibrate, Derivate oder Gallensäurebinder • Behandlung innerhalb der letzten drei Monate vor dem LDL-C-Screening mit einem der folgenden Wirkstoffe: systemischen Cyclosporinen, systemischen Steroiden, Vitamin A-Derivaten und Retinoidderivaten zur Therapie von dermatologischen Erkrankungen • Hypothyreose oder Hyperthyreose (Thyreotropin < Untergrenze des Normbereichs; Thyreotropin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>> 1,5xObergrenze des Normbereichs) beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) beim Screening, bestätigt durch eine wiederholte Messung mit mindestens einer Woche Abstand • aktive Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase > 2xObergrenze des Normbereichs) beim Screening oder am Ende der Lipid-Stabilisierungsphase, bestätigt durch eine wiederholte Messung mit mindestens einer Woche Abstand • Kreatinkinase > 3xObergrenze des Normbereichs beim Screening oder am Ende der Lipid-Stabilisierungsphase, bestätigt durch eine wiederholte Messung mit mindestens einer Woche Abstand • bekannte aktive Infektion oder schwere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörung nach Einschätzung des Prüfarztes • diagnostizierte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie drei Monate vor der Randomisierung • derzeitige Antikoagulans-Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten, Heparin, niedrigmolekularem Heparin, direkten Thrombin-Inhibitoren, oder Faktor Xa-Inhibitoren • unzuverlässiger Studienteilnehmer nach Einschätzung des Studienpersonals • derzeitige oder beendete Teilnahme an einer anderen Prüfpräparat- oder Wirkstoff untersuchenden Studie (30 Tage vor Beginn der vorliegenden Studie), Einnahme anderer Prüfpräparate als der Studienmedikation • Frauen, die entweder keine effektive Verhütungsmethode für mindestens einen Monat vor dem Screening verwendeten oder sich weigerten, diese Verhütungsmethoden während der Studienteilnahme und für weitere 15 Wochen nach Studienende einzusetzen; ausgenommen sind Frauen mit Sterilisation oder nach der Menopause • Studienteilnehmerin ist schwanger, stillt oder plant während der Studienteilnahme oder 15 Wochen nach Studienende schwanger zu werden bzw. zu stillen • Malignität (ausgenommen nicht Melanom Hautkrebs, Cervixkarzinom in Situ, ductale Carcinoma in situ oder Stadium 1 Prostatakarzinom) innerhalb der letzten fünf Jahre • Studienteilnehmer hat zuvor AMG145 oder einen anderen PCSK9-Inhibitor als Prüfpräparat eingenommen • bereits bekannte Empfindlichkeit gegenüber den aktiven Wirkstoffen oder ihrer Trägerstoffe • Studienteilnehmer hätte nicht zu den im Protokoll bestimmten Visiten oder Eingriffen erscheinen können • Patient hat eine Erkrankung / Einschränkung, die - nach Einschätzung des Prüfarztes - diesen beeinträchtigt eine Einwilligungserklärung zu erteilen oder an allen benötigten Studienvorgängen teilzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie mit 88 Studienzentren in neun Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Kanada, Österreich, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA).																
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Placebo-Run-in: Placebo-Injektion beim Screening. Placebo 6,0 ml qm sc, als sechs nacheinander folgende Injektionen.</p> <p>Lipid-Stabilisierungsphase: vier Wochen Zuteilung der Patienten mit LDL-C-Werten ≥ 75 mg/dl (1,9 mmol/l) beim Screening zu einer von vier lipidsenkenden Basistherapien, je nach Ausgangswert und der jeweiligen NCEP ATP III Risikokategorie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Keine Arzneimitteltherapie benötigt: Diät allein 2. Niedrigdosierte Therapie benötigt: Diät + Atorvastatin 10 mg, po, qd 3. Hochdosierte Therapie benötigt: Diät + Atorvastatin 80 mg, po, qd 4. Maximaldosierte Therapie benötigt: Diät + Atorvastatin 80 mg + Ezetimib 10 mg, po, qd <p>Entweder Randomisierung nach vier Wochen bei Erreichen der Einschlusskriterien oder erneute Lipid-Stabilisierung für vier Wochen.</p> <p>Behandlungsdauer mit Studienmedikation: 52 Wochen <i>Behandlung mit Evolocumab / Placebo:</i> Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 6,0 ml qm sc, als sechs nacheinander folgende Injektionen mit 1,0 ml Ampullen innerhalb von 30 Minuten; <i>In Kombination mit einer Basistherapie:</i> Eine von vier zugeordneten Basistherapien während der Lipid-Stabilisierungsphase, durchgehend täglich für 52 Wochen.</p> <p>Zu allen Visiten - mit Ausnahme während der Lipid-Stabilisierungsphase sowie den Wochen 13, 37 und 52 - wurde die Studienmedikation im jeweiligen Zentrum verabreicht.</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>Die folgenden Erhebungszeitpunkte wurden im Prüfplan definiert:</p> <table border="1" data-bbox="719 1603 1366 2042"> <thead> <tr> <th data-bbox="719 1603 890 1648">Nr. der Visite</th> <th data-bbox="890 1603 1366 1648">Studienwoche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="719 1648 890 1693">1</td> <td data-bbox="890 1648 1366 1693">Screening und Placebo-Run-in</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1693 890 1783">2</td> <td data-bbox="890 1693 1366 1783">Lipid-Stabilisierungsphase (vier Wochen)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1783 890 1872">3</td> <td data-bbox="890 1783 1366 1872">Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1872 890 1917">4</td> <td data-bbox="890 1872 1366 1917">Woche 4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1917 890 1962">5</td> <td data-bbox="890 1917 1366 1962">Woche 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1962 890 2007">6</td> <td data-bbox="890 1962 1366 2007">Woche 12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 2007 890 2042">7</td> <td data-bbox="890 2007 1366 2042">Woche 13</td> </tr> </tbody> </table>	Nr. der Visite	Studienwoche	1	Screening und Placebo-Run-in	2	Lipid-Stabilisierungsphase (vier Wochen)	3	Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)	4	Woche 4	5	Woche 8	6	Woche 12	7	Woche 13
Nr. der Visite	Studienwoche																	
1	Screening und Placebo-Run-in																	
2	Lipid-Stabilisierungsphase (vier Wochen)																	
3	Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)																	
4	Woche 4																	
5	Woche 8																	
6	Woche 12																	
7	Woche 13																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		8	Woche 24
		9	Woche 36
		10	Woche 37
		11	Woche 52 (Studienende)
		<p>Erhebungszeitpunkte der Hauptzielparameter (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte):</p> <p>Erhebung der Lipidparameter Apolipoprotein A- und Apolipoprotein B-Werte für die primären und die sekundären Endpunkte zu jeder Visite, ausgenommen der Wochen vier und acht.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Ebene 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 • Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nach 52 Wochen • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 12 • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin-Wertes von Studienbeginn bis Woche 12 • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 • prozentuale Veränderung des non-HDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin / HDL-C-Verhältnisses von Studienbeginn bis Woche 52 • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-Verhältnisses von Studienbeginn bis Woche 52. <p>Ebene 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des Lipoprotein(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 • prozentuale Veränderung der Triglyzeride von Studienbeginn bis Woche 52 • prozentuale Veränderung des VLDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 • Pprozentuale Veränderung des HDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Woche 12 bis Woche 52. 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tertiäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein A von Studienbeginn bis Woche 12. <p>Forschungsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz folgender Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod unabhängig von der Ursache ○ Kardiovaskulärer Tod ○ Myokardinfarkt ○ Hospitalisierung bei instabiler Angina ○ Koronare Revaskularisation ○ Schlaganfall ○ Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz • Veränderung und prozentuale Veränderung der folgenden Werte: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-C ○ Gesamt-Cholesterin ○ Non-HDL-C ○ Apolipoprotein B ○ Gesamt-Cholesterin / HDL-C-Verhältnis ○ Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-Verhältnis ○ Triglyzeride ○ VLDL-C ○ HDL-C ○ Apolipoprotein A ○ Lipoprotein(a) <p>von Studienbeginn zu jeder Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochsensitives C-reaktives Protein zu jeder geplanten Bewertung • HbA1c zu jeder geplanten Bewertung • Veränderung der PCSK9-Konzentration von Studienbeginn zu jeder Visite. <p>Pharmakokinetische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration von Evolocumab zu gewählten Zeitpunkten (Wochen 12, 13, 24, 36, 37 und 52). <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen • Sicherheitslaborwerte und Vitalparameter bei jeder geplanten Visite • Elektrokardiogramm-Parameter bei jeder geplanten Visite • Auftreten von Evolocumab-Antikörperbildung (bindend und neutralisierend).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Wichtige Punkte der Protokollanpassungen hinsichtlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	<p>Endpunkten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begriff „absolute“ wurde aus allen Endpunkt-Definitionen entfernt • Gesamt-Cholesterin wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt • VLDL-C wurde vom tertiären zum sekundären Endpunkt bestimmt • Exploratorische Endpunkte zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Evolocumab und zur Abschätzung der kardiovaskulären Ereignisraten bei Patienten unter einer Evolocumab-Behandlung sowie der HbA1c wurden hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um einen Behandlungseffekt von Evolocumab gegenüber Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes zu zeigen, wurde die gesamte Stichprobe auf 900 Patienten (600 Evolocumab qm, 300 Placebo qm) geschätzt. Angenommen wurde ein wahrer Therapieeffekt von Evolocumab gegenüber Placebo mit einer LDL-C-Reduktion von mindestens 20 % nach 52 Wochen und einer Standardabweichung von 20 %. Zusätzlich wurde die Annahme getroffen, dass der Therapieeffekt abgeschwächt wird und 2 % der randomisierten Patienten keine Behandlung erhalten. Damit wies die Stichprobe eine Power von > 99 % auf, um die Hypothese der Studie zu testen.</p> <p>Die Fallzahlberechnung erfolgte mithilfe eines 2-seitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05, einem abgeschwächten Behandlungseffekt hinsichtlich der LDL-C-Reduktion von 15,0 % und einer abgeschwächten Standardabweichung von 23,3 %. Als primäre Analyseverfahren wurde das Repeated measures linear effects-Modell verwendet, das den Behandlungseffekt präziser schätzt.</p> <p>Es wurde die Software nQuery Version 7.01 genutzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die vorliegende Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt</p> <p>Die Studie wurde planmäßig durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Angewandte Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung auf die zwei Studienarme erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 durch einen vordefinierten Randomisierungsplan und ein zentrales Randomisierungssystem IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden entsprechend der Basistherapie (Diät; Diät + Atorvastatin 10 mg; Diät + Atorvastatin 80 mg; Diät + Atorvastatin 80 mg + Ezetimib 10 mg) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Geeignete Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels computergeneriertem Randomisierungsplan, der von Amgen vor Studienbeginn erstellt wurde. Jedem geeigneten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung wurde eine Identifikationsnummer durch das validierte System IVRS zugeteilt. Jeder Patient erhielt nur eine Randomisierungs- bzw. Identifikationsnummer. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Screening der Patienten fand in einem der Studienzentren statt. Bei Eignung und einer unterschriebenen Einwilligungserklärung wurde die Gruppenzuteilung des Patienten durch den Vertreter eines Zentrums, der bei IVRS anrief und einen Patienten anmeldete, mittels einer durch das System erstellten Randomisierungsnummer durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde von Amgen vor Studienbeginn erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht-verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, sodass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das unabhängige DMC sowie die unabhängigen Biostatistiker waren nicht-verblindet und hatten Zugang zu Patientendaten. Pharmakokinetische Wissenschaftler und Programmierer von Amgen, die die pharmakokinetischen Daten vorbereiteten, hatten begrenzt Zugang zu Patientendaten, waren jedoch vom Evolocumab-Studienteam ausgeschlossen. Die Zuteilung in einen der beiden Studienarme erfolgte durch Randomisierungs-codes mithilfe des IVRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Erscheinungsbild und die Verpackung sowie die Verabreichung der Evolocumab-Injektion im Fertigen entsprachen exakt denen von Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse-Populationen:</p> <p>Full-Analysis-Set (FAS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Completer-Analysis-Set (CAS): alle FAS-Patienten, die die Studienmedikation wie geplant einnahmen und von denen ein beobachteter ultrazentrifugierter LDL-C-Wert für den primären Endpunkt vorhanden ist.</p> <p>Effect-Durability-Analysis-Set: alle FAS-Patienten, die die Studienmedikation wie geplant eingenommen haben und von denen beobachtete ultrazentrifugierte LDL-C-Werte für den primären Endpunkt zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 52 vorhanden sind.</p> <p>Lipid-Stabilization-Analysis-Set: alle Patienten im Screening, die mindestens eine Dosis der Medikation zur Stabilisierung der Lipide erhalten haben bzw. auf Diät waren.</p> <p>Vitamin E-Unterstudie: etwa 100 Patienten wurden ausgesucht, um an der Unterstudie teilzunehmen (50 pro Studienarm).</p> <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden am FAS vorgenommen.</p> <p>Primäre Analysen:</p> <p>Zum Vergleich von Evolocumab vs. Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts wurde das Repeated measures linear effects-Modell verwendet. Es enthielt folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung / Visite. Fehlende Werte wurden bei diesem Modell nicht imputiert.</p> <p>Der Langzeiteffekt von Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde im Modell durch einen Kontrast zwischen Evolocumab und Placebo zu Woche 52 geschätzt. 95 %-KI zum Behandlungseffekt wurden aus dem Modell entnommen.</p> <p>Zudem erfolgte eine Schätzung des Behandlungseffekts und der 95 %-KI nach 12 Wochen sowie der 95 %-KI aus der Differenz des Behandlungseffekts zwischen Woche 52 und Woche 12 mithilfe des Modells.</p> <p>Eine zusätzliche Berechnung der zusammenfassenden Statistik zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 ist pro randomisierte Studiengruppe erfolgt.</p> <p>Sekundäre Analysen:</p> <p>Statistisches Modell und das Testen der sekundären Endpunkte der Ebene 1 und 2 hinsichtlich der Hypothesen-Tests ähnlich der primären Analysen. Zur Analyse der Erreichung eines LDL-C-Schwellenwerts von < 70 mg/dl wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für den Stratifizierungsfaktoren, angewandt.</p> <p>Zur Bewertung der Dauerhaftigkeit des Langzeiteffekts von Evolocumab in Kombination mit einer lipidregulierenden Basistherapie gegenüber Placebo nach 12 Wochen und 52 Wochen gab es zwei Ansätze zur Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ableitung der 95 %-KI von der Differenz des Behandlungseffekts nach 52 Wochen und 12 Wochen mittels des Repeated measures linear effects-Modells. Analyse-Durchführung anhand des FAS und Effect-Durability-Analysis-Sets. ▪ adjustierte Schätzung des Behandlungseffekts, d.h. die prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts zwischen Woche 12 und Woche 52 zu Studienbeginn durch Verwendung des Kovarianzanalyse-Modells. Analyse-Durchführung anhand des Effect-Durability-Analysis-Sets.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt wurden für folgende Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basistherapie (Diät; Diät + Atorvastatin 10 mg; Diät + Atorvastatin 80 mg; Diät + Atorvastatin 80 mg + Ezetimib 10 mg) • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Ultrazentrifugiertes LDL-C (< Median zu Studienbeginn; ≥ Median zu Studienbeginn) • BMI (< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²) • Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median zu Studienbeginn, ≥ Median zu Studienbeginn; < 150 mg/dl, 150 mg/dl; < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl) • Geografische Region (Nordamerika; Europa; andere) • Hypertonie (ja; nein) • frühzeitige koronare Herzerkrankung in der familiären Erkrankungs-geschichte (ja; nein) • PCSK9-Konzentration (< Median zu Studienbeginn; ≥ Median zu Studienbeginn) • ethnische Herkunft (Schwarz; kaukasisch; asiatisch; andere) • Raucherstatus (ja; nein) • Glukose-Intoleranz-Status (Typ 2 Diabetes mellitus; metabolisches Syndrom; keines von Beiden) • Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung zu Studienbeginn ≥ 2 (ja; nein) • NCEP-Hochrisiko (ja; nein). <p>Es wurden Kovariate-adjustierte Analysen durchgeführt. Dabei wurden Kovariate zu Studienbeginn einzeln im primären Modell getestet. Unterschiede in Behandlungseffekten zwischen den Subgruppen (Interaktionen zwischen Subgruppe und Behandlung) wurden mithilfe der Statistik des Subgruppen-Repeated measures linear effects-Modells geschätzt und getestet.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu testen, wurden für den primären Endpunkt Sensitivitätsanalysen durch Wiederholung der primären Analysen am CAS durchgeführt.</p> <p>Primäre Analyse am FAS wurde durch Verwendung des reflexiven LDL-C-Ansatzes zur Wahl des LDL-C pro Visite im Repeated measures linear effects-Modell ohne Imputation wiederholt.</p> <p>Ein Modell zur Kovarianzanalyse wurde durchgeführt, um den Effekt von Evolocumab 420 mg qm gegenüber Placebo qm nach 52 Wochen am FAS zu bewerten. Das Modell schloss Variablen zur Studiengruppe und Stratifizierungsfaktoren ein. Die prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 52 stellte die abhängige Variable im Modell dar. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode imputiert.</p>
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer: d) Randomisierte Patienten: Evolocumab 420 mg qm: 602 Placebo qm: 303 e) Behandelte Patienten: Evolocumab 420 mg qm: 599 Placebo qm: 302 f) Patienten, die in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt wurden: Evolocumab 420 mg qm: 542 Placebo qm: 264.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe folgend CONSORT-Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum vom 05.01.2012 bis 07.11.2013 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. AHA: American Heart Association; ATPIII: Adult Treatment Panel III; C: Cholesterol; CAS: Completer-Analysis-Set; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMC: Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee); FAS: Full-Aanalysis-Set; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GCP: Good Clinical Practice; HbA1c: Subfraktion „c“ des Hämoglobins; HDL: High-density lipoprotein; I.U.: Internationale Einheiten (engl. international units); IVRS: Interactive voice response system; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterol; LH: Luteinisierendes Hormon; LOCF: Last observation carried forward; NCEP: National Cholesterol Education Program; NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute; NYHA: New York Heart Association; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; po: Orale Einnahme (lat. per os); q4w: Einmal in vier Wochen; qd: Einmal täglich (lat. quaque die); qm: Einmal monatlich; sc: Subkutan; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation; TFL: tables, figures, and listings; VLDL: Very low density lipoprotein</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

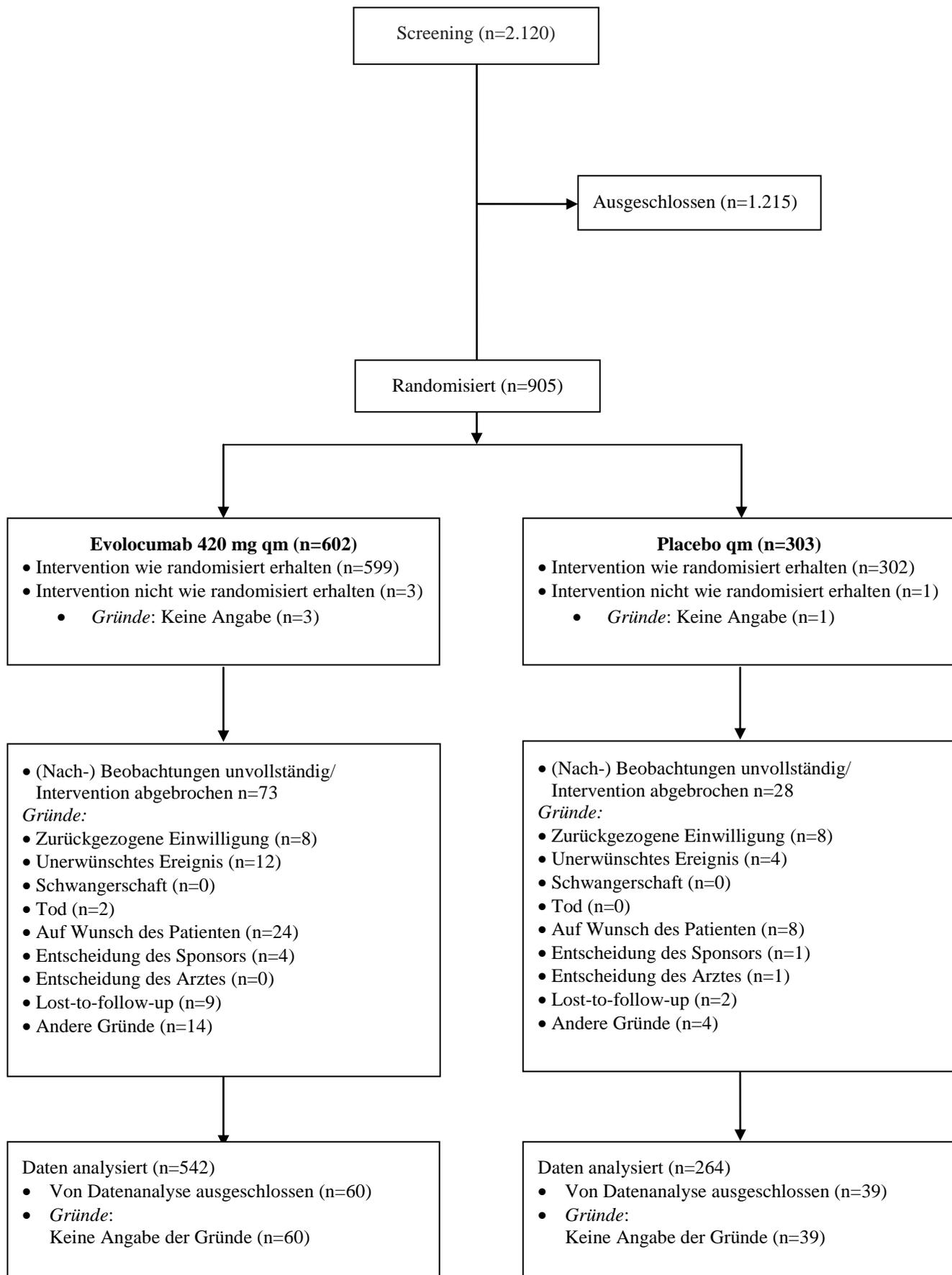


Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAPLACE-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser randomisierten, Placebo- und Ezetimib-kontrollierten, multizentrischen Phase III Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab (q2w oder qm sc in Kombination mit einer Statintherapie) über eine Studiendauer von zwölf Wochen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.</p> <p>Primär sollte die Wirksamkeit hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf gezeigt werden.</p> <p>Statistische Hypothesen (innerhalb jeder randomisierten Behandlungsgruppe mit Statinen und für jede Evolocumab-Dosierungsfrequenz):</p> <p>H₀: Kein Unterschied in der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf oder in der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf des LDL-C-Wertes zwischen Evolocumab und Placebo.</p> <p>H₁: Unterschied in der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf oder in der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf des LDL-C-Wertes zwischen Evolocumab und Placebo.</p> <p>Zusätzliche statistische Hypothesen (innerhalb jeder randomisierten Atorvastatingruppe und für jede Evolocumab-Dosierungsfrequenz):</p> <p>H₀: Keine mittlere Abweichung in der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf oder in der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf des LDL-C-Wertes zwischen Evolocumab und Ezetimib.</p> <p>H₁: Mittlere Abweichung in der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf oder in der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf des LDL-C-Wertes zwischen Evolocumab und Ezetimib.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelblinde, randomisierte, multizentrische, double-dummy, Placebo- und Ezetimib-kontrollierte multizentrische Parallelgruppen-Studie mit einem 2-Stufen-Zuteilungsprozess.</p> <p>In der initialen Randomisierung wurden die Patienten einer der fünf open-label Statinkohorte (Atorvastatin 10 mg oder 80 mg, Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg oder Simvastatin 40 mg) für eine vierwöchige Lipid-Stabilisierungsphase zugeteilt, basierend auf der Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (kein Statineinsatz vs. kein intensiver Statineinsatz vs. intensiver Statineinsatz).</p> <p>Nach der Lipid-Stabilisierungsphase wurden die Patienten innerhalb jeder Statinkohorte verblindet der Studienmedikation zugeteilt (Evolocumab 140 mg sc q2w oder 420 mg qm; Placebo sc q2w oder qm, und / oder Placebo po qd; oder Ezetimib 10 mg po qd).</p> <p>Zuteilung auf die sechs Studienarme der Atorvastatingruppen (10 mg oder 80 mg) erfolgte im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1:1:1, auf die vier Studienarme der Rosuvastatingruppen (5 mg oder 40 mg) im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 und auf die vier Studienarme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Simvastatingruppe (40 mg) im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es drei Protokollanpassungen und eine Anpassung des statistischen Analyseplans.</p> <p>Wichtige Punkte der Anpassungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Testverfahrens zum Testen von vorangegangenen oder bestehenden HCV-Infektionen und zur Bestimmung der Viruslast bei Hochrisikopatienten • Einführung eines Schwangerschaftstests über Urintestung am ersten Tag, in Woche vier und Woche acht wurden für gebärfähige Frauen • Hinzufügen einer Lipid-Stabilisierungsphase für die Basistherapie mit Statinen • Neue Evolocumab-Formulierung und Fertigungs wurden eingeführt, um den Patienten eine Anwendung der Studienmedikation von zu Hause aus zu ermöglichen. Visiten der Wochen vier und sechs wurden durch die häusliche Anwendung der Studienmedikation ersetzt • Patienten mit einer vorangegangenen HCV-Infektion mussten zum HCV-Antikörper-Testverfahren und bei positivem Befund zur Bestimmung der Viruslast • Ergänzung des Glukose-Intoleranz-Status als Kovariate zu Studienbeginn und Europa als Regionskovariate <p>Anpassung des statistischen Analyseplans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der SCORE Kategorien zu Studienbeginn • Berechnung der Differenzen bei den Modell-Schätzern zwischen Evolocumab qm und q2w mit den jeweiligen Konfidenzintervallen für jeden Lipidparameter wurde hinzugefügt • Sicherheitsanalysen zu applikationsbezogenen unerwünschten Ereignissen und protokollspezifischen Ereignissen von besonderem Interesse wurden ergänzt • Warnschwellenwert für erhöhte Triglyceridspiegel wurde hinzugefügt • Analyse der Anzahl der ultrazentrifugierter LDL-C-Konzentrationen, die zum reflexiven LDL-C zu jeder Visite beitragen, und die Gründe für das ultrazentrifugierte Testen wurden hinzugefügt • Analysen hinsichtlich der co-primären Endpunkte bei Verwendung berechneter LDL-C wurden wiederholt • Analyse der berechneten LDL-C-Werte je nach geplanter Visite und Behandlungsgruppe wurde hinzugefügt • Analyse zur Vordosierung und Serumkonzentrationen von ungebundenem Evolocumab und ungebundenem PCSK9 in Woche zwei wurde hinzugefügt • Analyse zum reflexiven LDL-C nach acht Wochen und zwölf Wochen wurde ergänzt, um die Wirksamkeit häuslicher und klinischer Anwendung von Evolocumab zu untersuchen. <p>Für endpunktbezogene Änderungen siehe Punkt 6b.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • unterschriebene Einwilligungserklärung • männliche und weibliche Patienten ≥ 18 bis ≤ 80 Jahren bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Patienten ohne Statintherapie sollten einen LDL-C-Wert von ≥ 150 mg/dl (4,0 mmol/l) im nüchternen Zustand aufweisen • Patienten mit einer bereits nicht-intensiven Statintherapie zum Zeitpunkt des Screenings sollten einen LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) im nüchternen Zustand aufweisen • Patienten mit einer bereits intensiven Statintherapie zum Zeitpunkt des Screenings sollten einen LDL-C-Wert im nüchternen Zustand von ≥ 80 mg/dl (2,1 mmol/l) aufweisen • negativer Schwangerschaftstest, Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase $\leq 2x$ Obergrenze des Normbereichs, Kreatinkinase $\leq 3x$ Obergrenze des Normbereichs am Ende der Lipid-Stabilisierungsphase • Triglycerid-Wert im nüchternen Zustand ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l). <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit derzeitiger oder vorausgegangener Statinunverträglichkeit oder Unverträglichkeit zu Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine maximale Statintherapie benötigen • personelle oder Familienanamnese einer erblichen Muskelerkrankung • NYHA III oder IV Herzinsuffizienz, oder Patienten mit einer zuletzt bekannten Ejektionsfraktion des linken Ventrikels < 30 % • unkontrollierte kardiale Arrhythmie definiert als rezidivierende und hochsymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern mit rascher ventrikulärer Überleitung, oder supraventrikuläre Tachykardie, die nicht durch Arzneimittel kontrolliert ist, drei Monate vor Randomisierung • Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass, oder Schlaganfall sechs Monate vor der Randomisierung • geplanter Eingriff am Herzen oder Revaskularisation • Diabetes mellitus Typ 1, schlecht kontrollierter Typ 2 Diabetes mellitus (HbA1c $> 8,5$ %), neu diagnostizierter Typ 2 Diabetes mellitus (sechs Monate vor Randomisierung) oder laboratorischer Beleg für das Vorliegen von Diabetes während des Screenings (PlasmaGlukose im nüchternen Zustand ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder HbA1c $\geq 6,5$ %) ohne bestehende Diagnose für Diabetes • unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer/diastolischer Ruhe-Blutdruck $> 160/100$ mmHg • Patient hat innerhalb von sechs Wochen vor dem LDL-C-Screening roten Hefereis, > 200 mg/Tag Nicotinsäure, > 1.000 mg/Tag Omega-3 Fettsäuren oder andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>lipidregulierende Wirkstoffe als Statine oder Ezetimib, wie z.B. Fibrate, Derivate oder Gallensäurebinder, eingenommen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hat zwölf Monate vor dem LDL-C-Screening einen Cholesterinester-Transferprotein-Inhibitor (CETP), wie z.B. Anacetrapib, Dalcetrapib oder Evacetrapib, eingenommen • Behandlung innerhalb der letzten drei Monate vor dem LDL-C-Screening mit einem der folgenden Wirkstoffe: systemischen Cyclosporinen, systemischen Steroiden, Vitamin A-Derivaten und Retinolderivaten zur Therapie von dermatologischen Erkrankungen • unkontrollierte Hypothyreose oder Hyperthyreose (Thyrotropin < 1,0x Untergrenze des Normbereichs; Thyrotropin > 1,5x Obergrenze des Normbereichs) beim Screening • moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) beim Screening • aktive Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase) > 2x Obergrenze des Normbereichs) beim Screening • Kreatinkinase > 3x Obergrenze des Normbereichs beim Screening • bekannte aktive Infektion oder schwere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörung nach Einschätzung des Prüfarztes • diagnostizierte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung • unzuverlässiger Studienteilnehmer nach Einschätzung des Studienpersonals (z.B. Alkohol oder anderer Drogenmissbrauch im letzten Jahr) • derzeitige oder beendete Teilnahme an einer anderen Prüfpräparat oder Wirkstoff untersuchenden Studie (30 Tage vor Beginn der vorliegenden Studie), Einnahme anderer Prüfpräparate als der Studienmedikation • Frauen, die entweder keine effektive Verhütungsmethode für mindestens einen Monat vor dem Screening verwendeten oder sich weigerten, diese Verhütungsmethoden während der Studienteilnahme und für weitere 15 Wochen nach Studienende einzusetzen; ausgenommen sind Frauen mit Sterilisation oder nach der Menopause • Studienteilnehmerin ist schwanger, stillt oder plant während der Studienteilnahme oder 15 Wochen nach Studienende schwanger zu werden bzw. zu stillen • Malignität (ausgenommen nicht Melanom Hautkrebs, Cervixkarzinom in Situ, ductale Carcinoma in situ oder Stadium 1 Prostatakarzinom) innerhalb der letzten fünf Jahre • Studienteilnehmer hat zuvor AMG145 oder einen anderen PCSK9-Inhibitor als Prüfpräparat eingenommen • bereits bekannte Empfindlichkeit gegenüber den aktiven Wirkstoffen oder ihrer Trägerstoffe • Studienteilnehmer hätte nicht zu den im Protokoll

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bestimmten Visiten oder Eingriffen erscheinen können <ul style="list-style-type: none"> • Patient hat eine Erkrankung / Einschränkung, die - nach Einschätzung des Prüfarztes - diesen beeinträchtigt eine Einwilligungserklärung zu erteilen oder an allen benötigten Studienvorgängen teilnehmen zu können.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie mit 198 Studienzentren in 17 Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Kanada, Niederlande, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Placebo-Run-in: Placebo 3,0 ml qm sc, drei nacheinander folgende Injektionen mittels Fertipen. Schulung von Patienten und Pflegekräften durch qualifiziertes Studienpersonal, damit die Studienmedikation im häuslichen Umfeld zu Protokoll-definierten Zeitpunkten injiziert werden konnte.</p> <p>Lipid-Stabilisierungsphase: vier Wochen Randomisierte open-label-Zuteilung zu einer von fünf Statinbasistherapiekohorten: Atorvastatin 10 mg oder 80 mg, Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg oder Simvastatin 40 mg, po</p> <p>Behandlungsdauer mit Studienmedikation: zwölf Wochen <i>Behandlung mit Evolocumab und Atorvastatin 10 mg oder 80 mg als randomisierte Statinbasistherapie</i> Evolocumab 140 mg q2w sc oder Placebo 1,0 ml sc, als Injektion mittels Fertipen, in Kombination mit Ezetimib oder Placebo po qd oder Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 3,0 ml sc, als drei nacheinander folgende Injektionen mittels Fertipen, in Kombination mit Ezetimib oder Placebo po qd.</p> <p><i>Behandlung mit Evolocumab und Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg oder Simvastatin 40 mg als randomisierte Statinbasistherapie</i> Evolocumab 140 mg q2w sc oder Placebo 1,0 ml sc, als Injektion mittels Fertipen. oder Evolocumab 420 mg qm sc oder Placebo 3,0 ml sc, als drei nacheinander folgende Injektionen mittels Fertipen.</p> <p><i>In Kombination mit einer randomisierten Statinbasistherapie:</i> Eine von fünf zugeordneten Statinbasistherapien während der vierwöchigen Lipid-Stabilisierungsphase, durchgehend täglich für zwölf Wochen während der Studienphase.</p> <p>Zu den Visiten an Tag 1, Woche zwei (q2w), Woche acht (q2w, qm) und Woche zehn (q2w) wurde die Studienmedikation entweder sc vom Probanden selbst oder von geeignetem Personal unter klinischer Aufsicht im jeweiligen Zentrum verabreicht; zu den Visiten Woche vier (q2w und qm) und Woche sechs (q2w) fand die Verabreichung im häuslichen Umfeld statt.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																						
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>Die folgenden Erhebungszeitpunkte wurden im Prüfplan definiert:</p> <table border="1" data-bbox="660 282 1310 902"> <thead> <tr> <th data-bbox="660 282 836 327">Nr. der Visite</th> <th data-bbox="836 282 1310 327">Studienwoche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="660 327 836 371">1</td> <td data-bbox="836 327 1310 371">Screening und Placebo-Run-in</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 371 836 416">2</td> <td data-bbox="836 371 1310 416">Ende der Lipid-Stabilisierungsphase</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 416 836 506">3</td> <td data-bbox="836 416 1310 506">Woche 1 (erster Tag der Studienmedikation)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 506 836 551">4</td> <td data-bbox="836 506 1310 551">Woche 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 551 836 640">5</td> <td data-bbox="836 551 1310 640">Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 640 836 730">6</td> <td data-bbox="836 640 1310 730">Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 730 836 775">7</td> <td data-bbox="836 730 1310 775">Woche 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 775 836 819">8</td> <td data-bbox="836 775 1310 819">Woche 10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 819 836 864">9</td> <td data-bbox="836 819 1310 864">Woche 12 (Studienende qm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="660 864 836 909">10</td> <td data-bbox="836 864 1310 909">Woche 14 (Studienende q2w)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebungszeitpunkte der Hauptzielparameter (co-primäre und co-sekundäre Endpunkte):</p> <p>Die Erhebung der Lipidparameter für die co-primären und die co-sekundären Endpunkte fand zu jeder Visite (ausgenommen der Wochen vier und sechs) statt. Apolipoprotein A-, Apolipoprotein B- und Lipoprotein(a)-Werte wurden zur Visite 1 sowie in Woche zehn und zwölf gemessen.</p> <p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul data-bbox="671 1223 1342 1350" style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf • mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf. <p>Co-sekundäre Endpunkte (von Studienbeginn bis Woche zwölf; bei Mittel: von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf):</p> <p>Ebene 1:</p> <ul data-bbox="671 1514 1366 1720" style="list-style-type: none"> • Veränderung des LDL-C-Wertes • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin / HDL-C-Verhältnisses • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-Verhältnisses <p>Ebene 2:</p> <ul data-bbox="671 1771 1326 1989" style="list-style-type: none"> • Anteil von Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) • prozentuale Veränderung des Lipoprotein(a)-Wertes • prozentuale Veränderung der Triglyzeride • prozentuale Veränderung des VLDL-C-Wertes • prozentuale Veränderung des HDL-C-Wertes. 	Nr. der Visite	Studienwoche	1	Screening und Placebo-Run-in	2	Ende der Lipid-Stabilisierungsphase	3	Woche 1 (erster Tag der Studienmedikation)	4	Woche 2	5	Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)	6	Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)	7	Woche 8	8	Woche 10	9	Woche 12 (Studienende qm)	10	Woche 14 (Studienende q2w)
Nr. der Visite	Studienwoche																							
1	Screening und Placebo-Run-in																							
2	Ende der Lipid-Stabilisierungsphase																							
3	Woche 1 (erster Tag der Studienmedikation)																							
4	Woche 2																							
5	Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)																							
6	Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)																							
7	Woche 8																							
8	Woche 10																							
9	Woche 12 (Studienende qm)																							
10	Woche 14 (Studienende q2w)																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tertiäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein A von Studienbeginn bis Woche zwölf • mittlere prozentuale Veränderung des Apolipoprotein A von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf. <p>Forschungsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz folgender kardiovaskulärer Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod, unabhängig von der Ursache ○ Kardiovaskulärer Tod ○ Myokardinfarkt ○ Hospitalisierung bei instabiler Angina ○ Koronare Revaskularisation ○ Schlaganfall ○ Transiente ischämische Attacke ○ Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz • Inzidenz nicht-koronarer Revaskularisation • Veränderung und prozentuale Veränderung der folgenden Werte: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-C ○ Non-HDL-C ○ Apolipoprotein B ○ Gesamt-Cholesterin / HDL-C-Verhältnis ○ Gesamt-Cholesterin ○ Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-Verhältnis ○ Lipoprotein(a) ○ Triglyzeride ○ VLDL-C ○ HDL-C ○ Apolipoprotein A1 <p>von Studienbeginn zu jeder Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) zur jeder geplanten Bewertung • HbA1c zu jeder geplanten Bewertung • PCSK9-Veränderung vom Studienbeginn zu jeder geplanten Bewertung <p>Pharmakokinetische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ungebundene Serumkonzentration von Evolocumab in Woche zehn und zwölf. <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen • Sicherheitslaborwerte und Vitalparameter bei jeder geplanten Visite • Elektrodiagramm-Parameter bei jeder geplanten Visite • Auftreten von Evolocumab-Antikörperbildung (bindend und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		neutralisierend).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Wichtige Punkte der Protokollanpassungen hinsichtlich Endpunkten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im VLDL-C-Wert von Studienbeginn bis Woche zwölf wurde vom tertiären zum sekundären Endpunkt bestimmt • Transiente ischämische Attacke und nicht-koronare Revaskularisation wurden als exploratorische Endpunkte hinzugefügt • mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf wurde als co-primärer Endpunkt hinzugefügt • Mittelwerte der Wochen zehn und zwölf wurden als co-sekundäre Endpunkte für alle sekundären Endpunkte hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um eine Überlegenheit von Evolocumab gegenüber Ezetimib oder Placebo hinsichtlich der co-primären Endpunkte zu zeigen, wurde die gesamte Stichprobe auf 1.700 Patienten geschätzt. Die Stichprobe wurde in fünf Statin-Dosierungskohorten randomisiert. Innerhalb jeder Kohorte einer Statin-Dosierung und Dosierungsfrequenz (entweder q2w oder qm) wurden 100 Patienten der Evolocumab-Gruppe und 50 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt.</p> <p>Darüber hinaus wurden in den Atorvastatinkohorten je 50 Patienten innerhalb beider Dosierungsfrequenzen einer Behandlung mit Ezetimib zugeteilt.</p> <p>Die Power-Berechnung erfolgte mit der Annahme eines wahren Therapieeffektes von Evolocumab (q2w oder qm) gegenüber Ezetimib mit einer LDL-C-Reduktion von mindestens 20 % nach zwölf Wochen und einer Standardabweichung von 20 %. Diese Annahme der Standardabweichung basiert auf Literaturhinweisen der FDA und stimmt mit den Phase-2-Ergebnissen überein.</p> <p>Für die Atorvastatinkohorten wurde die overall-familywise Fehlerrate von 0,05 als jeweils 0,01 und 0,04 für den Vergleiche von Evolocumab gegenüber jeder Kontrollgruppe (Placebo oder Ezetimib) innerhalb der Dosierungsfrequenzen (q2w oder qm) zugewiesen.</p> <p>Es wurde angenommen, dass der Behandlungseffekt von folgenden Annahmen abgeschwächt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etwa 15 % der Patienten, die in der ersten Studienphase randomisiert wurden, würden die Studienmedikation vorzeitig beenden, jedoch weiterhin an der Studie teilnehmen. Es wurde angenommen, dass kein Unterschied im Behandlungseffekt zwischen Evolocumab und Ezetimib bei den Patienten mit einem Abbruch der Studienmedikation beobachtet werden kann. • Etwa 5 % der Patienten der Patienten, die in der ersten Studienphase randomisiert wurden, würden die Studie vorzeitig abbrechen. Es wurde angenommen, dass der Behandlungseffekt von Evolocumab gegenüber Ezetimib einer Reduktion hinsichtlich des LDL-C von etwa 10 % entsprechen würde. <p>Unter Berücksichtigung eines abgeschwächten Behandlungseffektes und unter der Annahme, dass 10 % der randomisierten Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keine Studienmedikation erhalten würden, erzielte die Fallzahl eine Power von 95 % für das Testen auf Überlegenheit jeder Evolocumab-Dosierungsfrequenz gegenüber Ezetimib nach zwölf Wochen.</p> <p>Die Fallzahlberechnung erfolgte mithilfe eines 2-seitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,04, einem abgeschwächten Behandlungseffekt hinsichtlich der LDL-C-Reduktion auf 16,5 % und einer abgeschwächten Standardabweichung von 23 %. Damit ergab die geplante Stichprobe mindestens 92 % (96 % x 96 %) Power für das Testen auf Überlegenheit jedes Evolocumab-Dosierungsbereiches gegenüber Ezetimib hinsichtlich der co-primären Endpunkte.</p> <p>Unter der Annahme eines wahren Therapieeffektes von Evolocumab (q2w oder qm) gegenüber Placebo mit einer LDL-C-Reduktion von 30 % nach zwölf Woche und einer abgeschwächten Standardabweichung von 20 %, hatte die Fallzahl etwa 99 % Power für das Testen auf Überlegenheit jeder Evolocumab-Dosierungsfrequenz gegenüber Placebo nach zwölf Wochen.</p> <p>Die Fallzahlberechnung erfolgte mithilfe eines 2-seitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,01, einem abgeschwächten Behandlungseffekt hinsichtlich der LDL-C-Reduktion auf 24,8 % und einer abgeschwächten Standardabweichung von 26 %. Damit ergab die geplante Stichprobe mindestens 98 % (99 % x 99 %) Power für das Testen auf Überlegenheit jeder Evolocumab-Dosierung gegenüber Ezetimib hinsichtlich der co-primären Endpunkte. Da die Teststatistik zwischen den Studiengruppen q2w und qm unabhängig voneinander war, war mindestens eine 85 %- und 96 %-Wahrscheinlichkeit gegeben, um die Überlegenheit beider Evolocumab-Dosierungen gegenüber Placebo zu zeigen.</p> <p>Für die Berechnung der Power wurde die Software nQuery Version 7.01 genutzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die vorliegende Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde planmäßig durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Angewandte Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung auf die sechs Studienarme der Atorvastatinkohorte erfolgte im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1:1:1, auf die vier Studienarme der Rosuvastatinkohorte im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 und auf die vier Studienarme der Simvastatinkohorte im Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 durch einen vordefinierten Randomisierungsplan und ein zentrales Randomisierungssystem (Interactive voice response system, IVRS).</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patienten wurden nach der Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (keine Statintherapie vs. nicht-intensive Statintherapie vs. intensive Statintherapie) in eine der fünf Statin-Dosierungsgruppen randomisiert (Atorvastatin 10 mg oder 80 mg, Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg oder Simvastatin im Zuteilungsverhältnis 400:400:300:300:300). Aufgrund von Änderungen im Simvastatin-Label erfolgte die Randomisierung zur verblindeten Studienmedikation zusätzlich stratifiziert nach der Nutzung von bestimmten Begleitmedikationen (jegliches Verapamil</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Diltiazem vs. Amlodipin, Amiodaron oder Ranolazin alleine vs. keine).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die geeigneten Patienten in drei Kohorten der open-label Statintherapie (Atorvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin) randomisiert bis diese die Lipid-Stabilisierungsphase beendet hatten. Danach wurden die Patienten innerhalb der Statinkohorte zu einer der verblindeten Studienmedikationen (Evolocumab, Placebo oder Ezetimib) randomisiert. Der Patient wurde erfolgreich in die Studie randomisiert, nachdem er beide Randomisierungsprozesse via „Interactive Voice / Web Response System“ (IVRS) durchlief. Die Randomisierung erfolgte nach einer computergenerierten Randomisierungsliste, die von Amgen vor Studienbeginn erstellt wurde. Die Geheimhaltung bei der Randomisierung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Bei Eignung und einer unterschriebenen Einwilligungserklärung wurde durch den Vertreter eines Zentrums, der bei IVRS anrief und einen Patienten anmeldete, der Patient mittels durch das System erstellten Randomisierungsnummer einer Statinkohorte zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde von Amgen vor Studienbeginn erstellt. Nach der erfolgreichen Beendigung der Lipid-Stabilisierungsphase, musste sich der Vertreter erneut mit dem IVRS in Verbindung setzen, so dass der Patient einer Studienmedikation zugeteilt werden konnte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht-verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Um die Verblindung der Studienmedikation zu garantieren, erhielten die Patienten entweder Evolocumab sc oder Placebo sc innerhalb jeder Dosierungsfrequenz. Lediglich die Dosierungsfrequenz (q2w oder qm) war bekannt. Evolocumab und das dazugehörige Placebo wurden beide im Studienzentrum oder gemäß Protokoll mit identischen Fertipens in der entsprechenden häuslichen Umgebung verabreicht. Um die Verblindung der oralen Studienmedikation in der Atorvastatin-Gruppe zu gewährleisten, erhielten die Patienten entweder Ezetimib oder Placebo, jeweils oral. Orales Placebo war verfügbar um dem Ezetimib-Arm durch eine Überkapselung zu entsprechen. Die Statinbasistherapie war open-label. Das unabhängige DMC sowie die unabhängigen Biostatistiker waren nicht-verblindet und hatten Zugang zu Patientendaten pro DMC-Quartal. Pharmakokinetische Wissenschaftler und Programmierer von Amgen, die die pharmakokinetischen Daten vorbereiteten, hatten begrenzt Zugang zu Patientendaten, waren jedoch vom Evolocumab-Studienteam ausgeschlossen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Erscheinungsbild, die Verpackung sowie die Verabreichung der Evolocumab-Injektion im Fertipen entsprachen exakt denen von Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse-Populationen: Full-Analysis-Set (FAS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

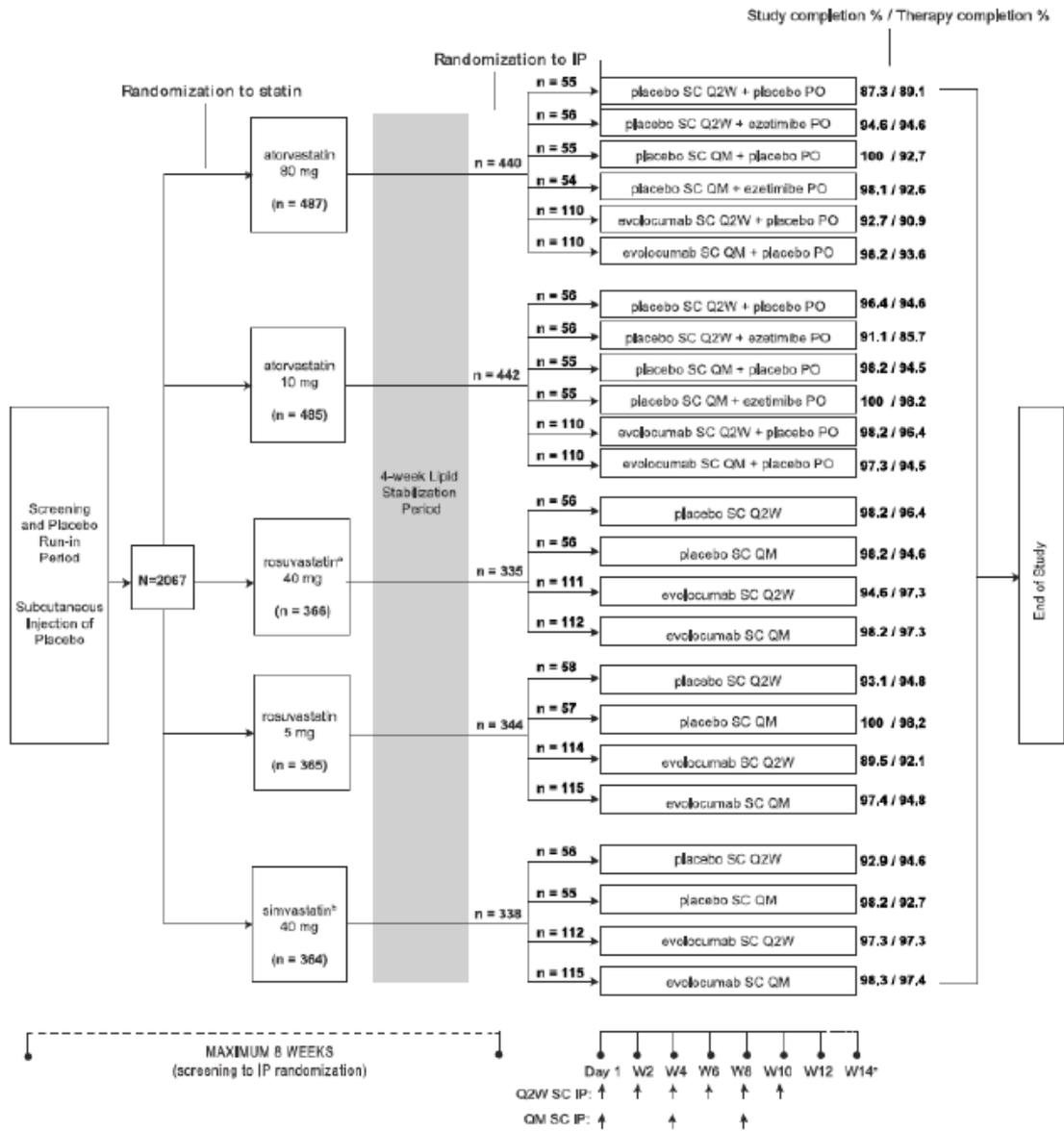
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lipid-Stabilization-Analysis-Set (LSAS): alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Statine erhielten. Das LSAS wurde für die Sicherheitsanalysen während der Lipid-Stabilisierungsphase verwendet.</p> <p>Completer-Analysis-Set (CAS): alle FAS-Patienten, die die Studienmedikation wie geplant eingenommen haben und für die Werte für die co-primären Endpunkte beobachtet wurden. Die Sensitivitätsanalysen der co-primären Endpunkte wurden am CAS vorgenommen.</p> <p>Pharmacokinetic-Analysis-Set: Patienten mit mindestens einem Evolocumab- oder PCSK9-Ergebnis.</p> <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden am FAS vorgenommen.</p> <p>Primäre Analysen:</p> <p>Zum Vergleich von Evolocumab gegenüber der Kontrolle (Placebo oder Ezetimib) hinsichtlich der co-primären Endpunkte (prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf und mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf) wurde das Repeated measures linear effects-Modell innerhalb jeder Statin-Dosierung und Dosierungsfrequenz (q2w oder qm) verwendet. Es enthielt folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung / Visite. Fehlende Werte wurden bei diesem Modell nicht imputiert.</p> <p>Für alle Analysen, die LDL-C-Werte betreffen, wurde ein reflexiver Algorithmus verwendet. Hierbei wurden LDL-C-Werte mittels der Friedewald-Formel errechnet, ausser die ermittelten LDL-C-Werte waren < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) oder die Triglyzeride lagen > 400 mg/dl (4,5 mmol/l). In diesem Fall wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte bestimmt.</p> <p>Sekundäre Analysen:</p> <p>Das statistische Modell und das Testen der co-sekundären Endpunkte der Ebene 1 ähnelten der primären Analysen. Zur Analyse der Erreichung eines LDL-C-Schwellenwertes von < 70 mg/dl wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren, angewandt.</p> <p>Das statistische Modell für co-sekundäre Endpunkte der Ebene 2 entsprach dem der co-sekundären Endpunkte der Ebene 1, das Testen wurde mithilfe eines union-intersection-Tests durchgeführt.</p> <p><u>Zusätzliche Atorvastatin-Analyse</u></p> <p>Die zusätzliche Analyse der Endpunkte zu LDL-C-Schwellenwerten innerhalb der Dosierungsfrequenzen wurde zusammengefasst für Atorvastatin 10 mg oder 80 mg-Basistherapie. Das Erreichen von LDL-C < 70 mg/dl, < 100 mg/dl und < 130 mg/dl-Schwellenwerten wurde ebenso zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Subgruppenanalysen für co-primäre Endpunkte wurden für folgende Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • ethnische Herkunft (schwarz; kaukasisch; andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • geografische Region (Nordamerika; Europa; andere) • LDL-C zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median) • BMI (< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²) • Glukose-Intoleranz-Status (Typ 2 Diabetes mellitus; metabolisches Syndrom; keines von beiden) • Hypertonie (ja; nein) • Raucherstatus (ja; nein) • Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung ≥ 2 zu Studienbeginn (ja; nein) • frühzeitige koronare Herzerkrankung in der familiären Erkrankungsgeschichte (ja; nein) • PCSK9- Konzentration zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median) • Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median; < 150 mg/dl (1,7 mmol/l), ≥ 150 mg/dl - < 200 mg/dl (2,3 mmol/l), ≥ 200 mg/dl) • National Cholesterol Education Program (NCEP) Hochrisiko (ja; nein) • Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (keine Statintherapie; nicht-intensive Statintherapie; intensive Statintherapie) • Simvastatin-kontraindizierte Therapie für die erste Randomisierung (jegliches Verapamil oder Diltiazem; Amlodipin, Amiodaron oder Ranolazin alleine; keine) <p>Sensitivitätsanalysen: Um die Robustheit der Ergebnisse zu testen, wurden für die co-primären Endpunkte Sensitivitätsanalysen durch Wiederholung der primären Analysen sowie nicht-parametrische Analysen mittels Quade-Tests am CAS durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Anzahl der Studienteilnehmer:</p> <p>a) Randomisierte Patienten zu den Statingruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Atorvastatin 80 mg: 487 Atorvastatin 10 mg: 485 Rosuvastatin 40 mg: 366 Rosuvastatin 5 mg: 365 Simvastatin 40 mg: 364 <p>Randomisierte Patienten zur Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo + jegliches Statin (ohne Ezetimib) q2w: 281 Placebo + jegliches Statin (ohne Ezetimib) qm: 278 Placebo q2w + Atorvastatin (+Ezetimib): 112 Placebo qm + Atorvastatin (+Ezetimib): 109 Evolocumab 140mg q2w + jegliches Statin: 557 Evolocumab 420mg qm + jegliches Statin: 562

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Behandelte Patienten Placebo + jegliches Statin (ohne Ezetimib) q2w: 281 Placebo + jegliches Statin (ohne Ezetimib) qm: 277 Placebo q2w + Atorvastatin (und Ezetimib qd): 112 Placebo qm + Atorvastatin (und Ezetimib qd): 109 Evolocumab 140mg q2w + jegliches Statin: 555 Evolocumab 420mg qm + jegliches Statin: 562 c) Patienten, die in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden: Placebo+jegliches Statin (ohne Ezetimib) q2w: 281 Placebo+jegliches Statin (ohne Ezetimib) qm: 277 Placebo q2w+Atorvastatin (und Ezetimib qd): 112 Placebo qm+Atorvastatin (und Ezetimib qd): 109 Evolocumab 140mg q2w+jegliches Statin: 555 Evolocumab 420mg qm+jegliches Statin: 562
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe folgend CONSORT-Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum vom 15.01.2013 bis 04.12.2013 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010. C: Cholesterol; CAS: Completer-Analysis-Set; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMC: Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee); FAS: Full-Analysis-Set; FDA: Food and Drug Administration; HbA1c: Subfraktion „c“ des Hämoglobins; HCV: Hepatitis C Virus; HDL: High-density lipoprotein; IVRS: Interactive voice response system; IWRS: Interactive web response system; LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterol; LSAS: Lipid-Stabilization-Analysis-Set; NCEP: National Cholesterol Education Program; NYHA: New York Heart Association; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; po: Orale Einnahme; q2w: Alle zwei Wochen; qd: Einmal täglich (lat. quaque die); qm: Einmal monatlich; VLDL: Very low density lipoprotein		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Figure 9-1. Subject Disposition



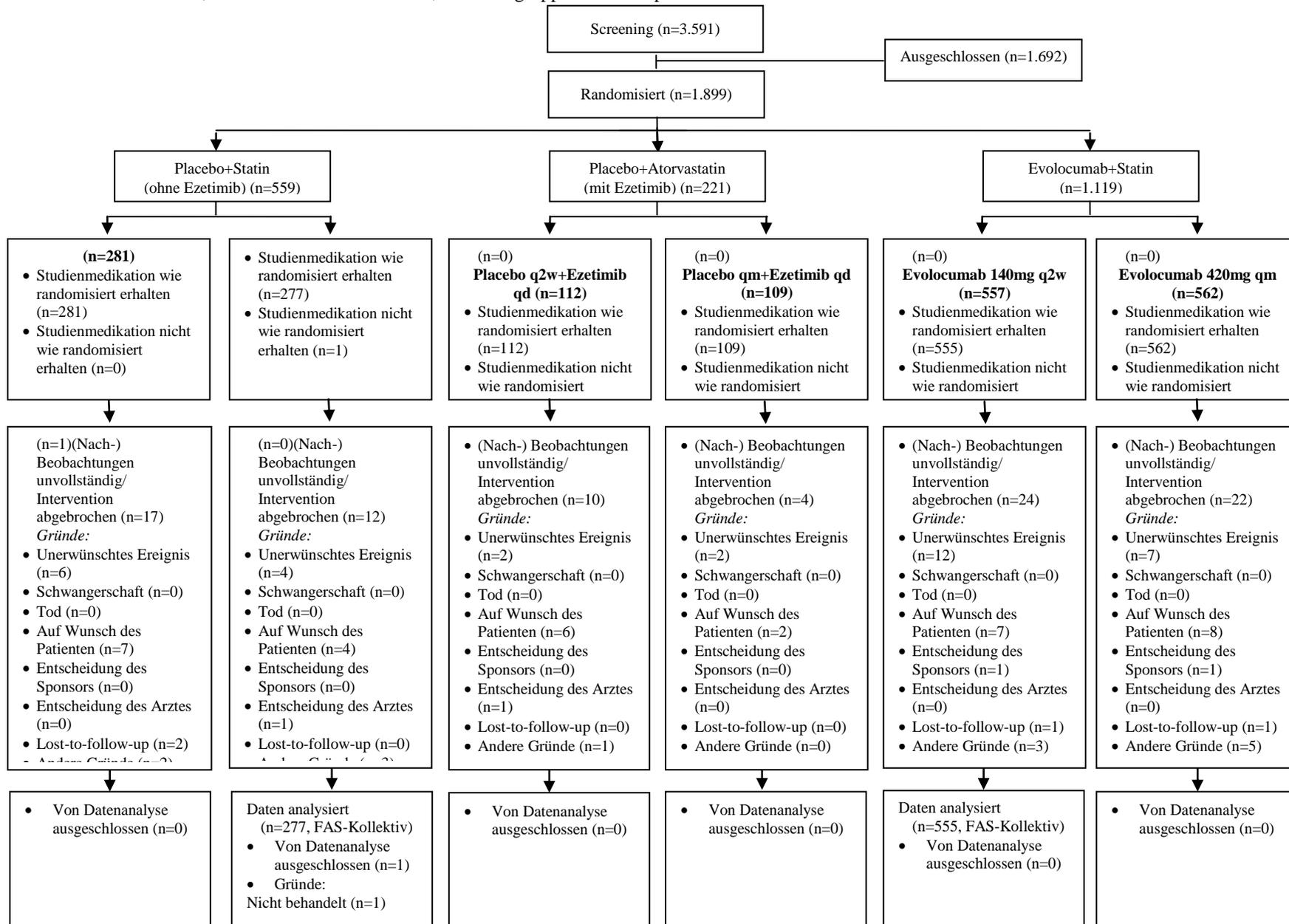
PO = orally; Q2W = every 2 weeks; QM = monthly; SC = subcutaneous

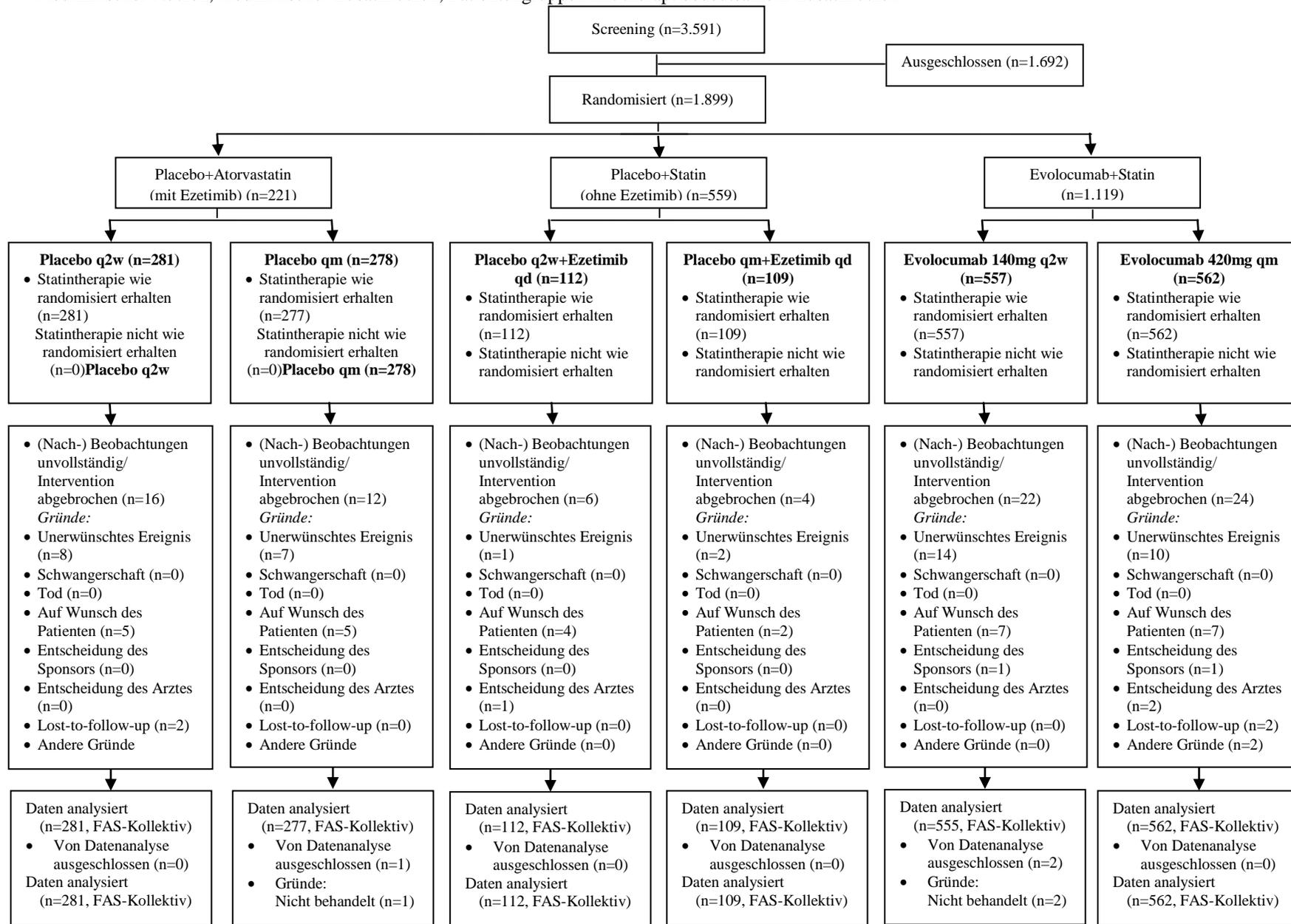
^a Subjects with moderate renal impairment (creatinine clearance < 60 mL/min) and Asian subjects who are randomized to the rosuvastatin maximum dose arm will receive rosuvastatin 20 mg.

^b Subjects randomized to simvastatin and on contraindicated therapies will be assigned a lower dose (either 10 or 20 mg).

^c Phone call for SAEs for subjects receiving SC IP administration Q2W.

Source: Table 14-1.1.1, Table 14-1.1.2, Table 14-1.1.3, Table 14-1.1.4, Table 14-1.1.5, Table 14-1.1.6, Table 14-1.1.7, and Table 14-1.1.8





Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RUTHERFORD-2

Studie: RUTHERFORD-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
20110117 (Amgen Inc 2014c)	RUTHERFORD-2

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie. Die Randomisierungssequenzen für die Studie wurden mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans erstellt. Patienten wurden nach Abschluss der Screening-Phase und nach Bestätigung der Eignung auf Basis der LDL-C-Level (< 160 mg/dl (4,2 mmol/l); ≥ 160 mg/dl) und Ezetimib-Einnahme zu Studienbeginn (ja; nein) stratifiziert. Durch ein validiertes zentrales Randomisierungssystem IVRS wurden den Patienten die Identifikationsnummern zugeteilt und einer Studiengruppe zugeordnet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und die Prüferärzte waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion im Fertigpen entsprachen exakt dem Placebo.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und die Prüferärzte waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion im Fertigpen entsprachen exakt dem Placebo.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte durch Anwendung adäquater Methoden und eine Verblindung der Prüfer sowie des Patienten war bis zum Studienende gewährleistet. Da sich aus den Angaben zu den Punkten 1 bis 5 kein Hinweis auf eine Verzerrung ableiten lässt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfer wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit der LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl nach zwölf Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit der LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über zwölf Wochen.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Diabetesbezogene unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hepatitis C bezogene Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse an der Einstichstelle über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tödliche unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESCARTES

Studie: DESCARTES

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
20110109 (Amgen Inc 2014a)	DESCARTES

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie. Die Randomisierungssequenzen für die Studie wurden mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans erstellt. Patienten wurden entsprechend der Basistherapie (Diät; Diät + Atorvastatin 10 mg; Diät + Atorvastatin 80 mg; Diät + Atorvastatin 80 mg + Ezetimib 10 mg) stratifiziert. Durch das validierte zentrale Randomisierungssystem IVRS wurden den Patienten die Identifikationsnummern zugeteilt und einer Studiengruppe zugeordnet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und die Prüfarzte waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion im Fertigen entsprachen exakt dem von Placebo.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und die Prüfarzte waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion in den Ampullen entsprachen exakt dem von Placebo.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte durch Anwendung adäquater Methoden und eine Verblindung der Prüfer sowie des Patienten war bis zum Studienende gewährleistet. Da sich aus den Angaben zu den Punkten 1 bis 5 kein Hinweis auf eine Verzerrung ableiten lässt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfer wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit der LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl nach 52 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit der LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach 52 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfer wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nicht umgesetzt, da die Studie für den internationalen Schwellenwert LDL-C < 70 mg/dl ausgerichtet war. Um die Analysen für den Zielwert LDL-C < 100 mg/dl darstellen zu können, mussten die Patienten mit einem Wert von < 100 mg/dl zu Studienbeginn aus dem FAS entfernt werden. Es handelt sich hierbei um einen Patientenanteil von > 20 %, wodurch von einer Verzerrung in der Responder-Analyse ausgegangen werden kann.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nicht umgesetzt, da die Studie für den internationalen Schwellenwert LDL-C < 70 mg/dl ausgerichtet war. Um die Analysen für den Zielwert LDL-C < 100 mg/dl darstellen zu können, mussten die Patienten mit einem Wert von < 100 mg/dl zu Studienbeginn aus dem FAS entfernt werden. Es handelt sich hierbei um einen Patientenanteil von > 20 %, wodurch von einer Verzerrung in der Responder-Analyse ausgegangen werden kann. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Es kann angenommen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als hoch eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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 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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über 52 Wochen.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Diabetesbezogene unerwünschte Ereignisse über 52 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hepatitis C bezogene Ereignisse über 52 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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 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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypersensitivitäts-Ereignisse über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse an der Einstichstelle über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tödliche unerwünschte Ereignisse über 52 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAPLACE-2

Studie: LAPLACE-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
20110115 (Amgen Inc 2014b)	LAPLACE-2

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie. Die Randomisierungssequenzen für die Studie wurden mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans erstellt. Patienten wurden nach der Statintherapie zum Zeitpunkt des Studieneintritts (keine Statintherapie vs. nicht-intensive Statintherapie vs. intensive Statintherapie) stratifiziert. Durch das validierte zentrale Randomisierungssystem IVRS wurden den Patienten die Identifikationsnummern zugeteilt und einer Studiengruppe zugeordnet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Um eine Verblindung zu garantieren, erhielten die Patienten sowohl Evolocumab oder Placebo subkutan und Ezetimib oder Placebo po durch Verwendung der double-dummy-Technik.

Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion im Fertigpen und der Ezetimib-Kapsel entsprachen exakt dem von Placebo. Die Statinbasistherapie war open-label.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Um eine Verblindung zu garantieren, erhielten die Patienten sowohl Evolocumab oder Placebo subkutan und Ezetimib oder Placebo po durch Verwendung der double-dummy-Technik.

Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion im Fertigpen und der Ezetimib-Kapsel entsprachen exakt dem von Placebo. Die Statinbasistherapie war open-label.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Ezetimib- und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte durch Anwendung adäquater Methoden und eine Verblindung der Prüfarzte sowie des Patienten war bis zum Studienende gewährleistet. Da sich aus den Angaben zu den Punkten 1 bis 5 kein Hinweis auf eine Verzerrung ableiten lässt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit der Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl nach zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfer wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit der Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nach zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfer wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nicht umgesetzt, da die Studie für den internationalen Schwellenwert LDL-C < 70 mg/dl ausgelegt war. Um die Analysen für den Zielwert LDL-C < 100 mg/dl darstellen zu können, mussten die Patienten mit einem Wert von < 100 mg/dl zu Studienbeginn aus dem FAS entfernt werden. Es handelt sich hierbei um einen Patientenanteil von > 20 %, wodurch von einer Verzerrung in der Responder-Analyse ausgegangen werden kann.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl nicht umgesetzt, da die Studie für den internationalen Schwellenwert LDL-C < 70 mg/dl ausgelegt war. Um die Analysen für den Zielwert LDL-C < 100 mg/dl darstellen zu können, mussten die Patienten mit einem Wert von < 100 mg/dl zu Studienbeginn aus dem FAS entfernt werden. Es handelt sich hierbei um einen Patientenanteil von > 20 %, wodurch von einer Verzerrung in der Responder-Analyse ausgegangen werden kann. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann angenommen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als hoch eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über zwölf Wochen.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Diabetesbezogene unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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 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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hepatitis C bezogene Ereignisse über zwölf Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse an der Einstichstelle über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tödliche unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; 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:
