

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha[®])

Amgen GmbH

Modul 4 B

*Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und
Statinunverträglichkeit*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen	1
Abbildungsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Veränderung des LDL-C-Wertes – RCT.....	78
4.3.1.3.1.2 Veränderung des Lp(a)-Wertes – RCT.....	85
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	89
4.3.1.3.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	98

4.3.1.3.1.5	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT	103
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	107
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für Veränderung des LDL-C	109
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)	118
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE	125
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE	137
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE	138
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	141
4.3.2	Weitere Unterlagen	144
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	144
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	144
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	144
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	145
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	145
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	147
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	148
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	148
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	150
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	151
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	151
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	151
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	153
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	160
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	161
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	161
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	161
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	161
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	161
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	162

4.7 Referenzliste.....	163
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	175
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	180
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	183
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	184
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	213
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	228

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
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	66
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (NCEP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (LDL-C, PCSK9, Lp(a), Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Basistherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Operationalisierung der Veränderung des LDL-C-Wertes	78
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-18: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl [1,8 mmol/l] nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl [2,6 mmol/l] nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Veränderung des Lp(a)-Wertes	85
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Lp(a)-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-23: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-24: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	89
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-27: Ergebnisse zur Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-29: Ergebnisse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-31: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	98
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-33: Ergebnisse zur Inzidenz von SUE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	103
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-37: Übersicht über die a priori definierten Subgruppen.....	107
Tabelle 4-38: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111

Tabelle 4-40: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-43: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE von Studienbeginn bis Wochen zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	125
Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-47: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-50: Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-54: Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	145

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	145
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	146
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	146
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	148
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	148
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten	154
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	160
Tabelle 4-66: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-67: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE ..	176
Tabelle 4-68: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.	177
Tabelle 4-69: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	178
Tabelle 4-70: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	179
Tabelle 4-71: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	180
Tabelle 4-72: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	180
Tabelle 4-73: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	181
Tabelle 4-74: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	181
Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	181
Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	181
Tabelle 4-77: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	182
Tabelle 4-78: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	182
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GAUSS-2.....	214

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GAUSS-2 229

Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	11
Tabelle 4-B: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population.....	14
Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
Tabelle 4-D: Modelhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland.....	39
Tabelle 4-E: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen	48

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zusammenhang zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und dem altersgebundenen Auftreten von KHK bei Patienten mit nicht-familiärer und familiärer Hypercholesterinämie.....	33
Abbildung 2: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab.....	35
Abbildung 3: Übersicht zur robusten und konsistenten LDL-C-Senkung mit Evolocumab über alle betrachteten Subgruppen hinweg	37
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese.....	60

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
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)
IP	Investigational product
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice / web response system
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
LSM	Least squares means
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 (Study)
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	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)

T1DM	Diabetes Mellitus Typ 1
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TESLA	Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities
THOMAS /-1 /-2	A Multi-center, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia
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 0)
- 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 B ist, wie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Hypercholesterinämie-Patienten (heterozygot familiär oder nicht-familiär), bei denen eine Statinintoleranz oder Kontraindikation für Statine vorliegt, zu bewerten ist. Der Vergleich mit der ZVT basiert auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (engl. Randomized Controlled Trials, RCT).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation von Evolocumab umfasst erwachsene Hypercholesterinämie-Patienten mit Statinunverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. Als Hochrisikopatienten gelten Patienten in der Sekundärprävention sowie Patienten in der Primärprävention, falls das globale 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis den Schwellenwert von 20 % übersteigt. Neben hohen low density lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Werten ist ein weiterer Faktor, der das kardiovaskuläre Risiko von Hochrisikopatienten drastisch erhöht, das Vorliegen von Begleitdiagnosen wie z. B. Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) oder chronische Niereninsuffizienz. Untersuchungen haben ergeben, dass bereits das Vorhandensein von zwei Begleitdiagnosen das kardiovaskuläre Risiko 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 auch Begleitdiagnosen in die Berechnung des globalen kardiovaskulären Risikos einzubeziehen (Amgen GmbH 2015a).

Statinunverträglichkeit wird im Folgenden definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und dass die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin \leq 70 mg/Woche, Simvastatin \leq 140 mg/Woche, Pravastatin \leq 140 mg/Woche, Rosuvastatin \leq 35 mg/Woche, Lovastatin \leq 140 mg/Woche, Fluvastatin \leq 280 mg/Woche.

Intervention

Evolocumab wird entsprechend der Fachinformation in einer Dosierung von 140 mg q2w oder 420 mg qm (beide Dosen sind klinisch äquivalent) in der Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht (Amgen Europe B.V. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, wurde vom G-BA ein anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als ZVT bestimmt.

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurde vom G-BA LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen als ZVT bestimmt (G-BA 2015a).

Datenquellen

Als Datenquellen werden ausschließlich methodisch hochwertige, doppelblinde RCT als relevant angesehen. Auf Basis der im Folgenden tabellarisch dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnte für Evolocumab eine randomisierte, aktivkontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Statinunverträglichkeit identifiziert werden:

GAUSS-2 (20110116).

Im Vergleichsarm wurde mit Ezetimib behandelt. Dies entspricht den Anforderungen an die ZVT. Somit ist ein direkter Vergleich von Evolocumab mit der ZVT über die GAUSS-2-Studie möglich.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darstellung des medizinischen Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens der Behandlung mit Evolocumab ist in Tabelle 4-A gegeben.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statinunverträglichkeit ¹ vorliegt oder für die ein Statin kontraindiziert ist.
E2	Intervention	Monotherapie mit Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm), sc verabreicht
E3	Komparator	Lipidsenker in der Monotherapie (z. B. Ezetimib) ^a bzw. Lipidapherese ^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 mit einem Hochdosis-Statin ^c behandelt werden, oder behandlungsnaive Patienten
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 nicht randomisierte 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>CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sc: Subkutan</p> <p>a: Bei Patienten, bei denen eine Intensivierung der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit Fibraten, Anionenaustauschern, Cholesterinresorptionshemmern möglich ist.</p> <p>b: Bei Patienten die austerapiert sind, das heißt sie erhalten eine maximale, tolerierbare, lipidsenkende Therapie. Als maximal ausgeschöpfte medikamentöse und diätische Therapie wird die Ergänzung der bestehenden Therapie mit Ezetimib angenommen.</p> <p>c: Hochdosis-Statin entspricht Simvastatin in einer täglichen Dosis von 40 mg</p> <p>1: Statinunverträglichkeit wird im Folgenden definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z.B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und dass die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg/Woche, Simvastatin ≤ 140 mg/Woche, Pravastatin ≤ 140 mg/Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg/Woche, Lovastatin ≤ 140 mg/Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg/Woche.</p>		

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evolocumab erfolgt auf Basis der Informationen aus dem Studienbericht der relevanten RCT, GAUSS-2 (20110116). 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 zu Operationalisierung und Validität, herangezogen:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes / Responder-Analysen (LDL-C-Wert < 70 mg/dl und LDL-C-Wert < 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 der Monotherapie steht die direkt vergleichende Studie GAUSS-2 zur Verfügung. Ein indirekter Vergleich oder eine Meta-Analyse ist dementsprechend nicht notwendig.

Subgruppenanalysen waren a priori ausschließlich für den primären Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf 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 der relevanten Studie, GAUSS-2, handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Phase III Studie. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA entspricht diese Studie der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des direkten Vergleichs dargestellt. Das Ausmaß des Nutzens / Zusatznutzens wird für die Evolocumab-Dosierungen 140 mg q2w und 420 mg qm gemeinsam dargestellt, da sie klinisch äquivalent sind.

Tabelle 4-B: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population

Endpunkte	Evolocumab vs. Ezetimib Monotherapie	
	MWD [95 %-KI] oder RR* [95 %-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -37,91 % [-42,93 %; -32,88 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	ARR: -46,7 % [-57,0 %; -36,4 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	RR: 16,53 [4,23; 64,66]	< 0,001
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -20,59 % [-28,90 %; -12,27 %]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,92 [0,75; 1,13]	0,547
Anteil der Patienten mit AESI:		
Diabetesbezogene UE	ARR: 2,1 % [-2,0 %; 6,1 %]	0,348
Hepatitis C bezogene Ereignisse	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Hypersensitivitäts-Ereignisse	RR: 2,13 [0,47; 9,65]	0,494
UE an der Einstichstelle	RR: 0,32 [0,08; 1,28]	0,126
Muskelbezogene UE	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen	ARR: -2,2 % [-5,3 %; 0,8 %]	0,543
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	ARR: -4,4 % [-8,7 %; -0,2 %]	0,298
Anteil der Patienten mit tödlichen Ereignissen	Nicht aufgetreten / nicht berechenbar	-
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 0,80 [0,30; 2,11]	0,775
AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se. *: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR.		

In der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer“ zeigte sich unter Evolocumab in der Monotherapie nach zwölf Wochen Behandlung im direkten Vergleich zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, eine statistisch signifikant höhere Senkung der Wirksamkeitsendpunkte, „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ und „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“. In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ wird bei keinem der relevanten Endpunkte zu Sicherheit und

Verträglichkeit, „Gesamtrate UE / SUE“, „Anteil AESI“ oder „Therapieabbruch aufgrund von UE“, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Evolocumab und der ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, beobachtet. Dies konnte ebenso für die Endpunktkategorie „Verlängerung des Überlebens“ mit dem unter „SUE“ subsumierten Endpunkt „tödliche Ereignisse“ gezeigt werden. 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.

Die Interaktionstests für Subgruppeneffekte ergeben für keinen der Endpunkte statistisch signifikante Effektmodifikatoren. Die insgesamt weniger häufig als erwarteten Hinweise oder Belege auf Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung sind vermutlich 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

Auf Basis der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ ergibt sich für Evolocumab im Vergleich zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Aufgrund der Größe und der Güte der GAUSS-2-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Hinweis** anzusehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV als **beträchtlich** einzustufen, da eine im Verhältnis zur ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Die in Tabelle 4-B dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zeigen für den primären Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ in allen drei Auswertungen unter Evolocumab eine statistisch signifikante, patientenrelevante LDL-C-Senkung hohen Ausmaßes im Vergleich zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib. Die Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich diskutiert. 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 statinintolerante Patienten 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 **beträchtliche** Zusatznutzen leitet sich für die Hochrisikopatienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, aus der klinisch relevanten Senkung des LDL-C als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) in der weiteren Krankengeschichte ab. Erste Auswertungen bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zeigen einen klaren Trend zugunsten von Evolocumab. Es konnte in einer exploratorischen Analyse gezeigt werden, dass es durch Evolocumab im Vergleich zur Standardtherapie zu einer 53 %-igen Risikoreduktion (HR 0,47; 95 % KI [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 Standardtherapie (engl. Standard of care, SoC) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Da der endgültige Beweis für den direkten Zusammenhang der LDL-C-Senkung und 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 für die Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ gefordert.

Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ belegen, dass Evolocumab der ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, nicht unterlegen ist und keine Aggravation von Statin-assoziierten Nebenwirkungen auftritt. Es ergibt sich daher kein Hinweis auf einen größeren Schaden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich aus dem sehr stark ausgeprägten 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 GAUSS-2 und aus dem deutlich signifikanten und konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs. Endpunktspezifische Aspekte, die eine Abschwächung der Aussagekraft der relevanten RCT begründen könnten, liegen nicht vor.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Hypercholesterinämie-Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg.

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 der Monotherapie (*Intervention*) bei erwachsenen Hypercholesterinämie-Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, zusätzlich zu einer Diät (*Patientenpopulation*) basierend auf Daten aus RCT (*Studientypen*) im Vergleich zu anderen Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung (z. B. Ezetimib) oder der nicht-medikamentösen LDL-Apherese bei therapierefraktären Verläufen (*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 im Vergleich zur Monotherapie mit Ezetimib werden erwachsene Hypercholesterinämie-Hochrisikopatienten mit nachgewiesener Statinunverträglichkeit, bei denen eine Diät zur Lipidstoffwechselkontrolle nicht ausreicht, um den entsprechend empfohlenen LDL-C-

Zielwert der medizinischen Therapieleitlinien zu erreichen, betrachtet. Hochrisikopatienten sind Patienten in der Sekundärprävention sowie Primärpräventionspatienten mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis $> 20\%$. Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und dass die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg/Woche, Simvastatin ≤ 140 mg/Woche, Pravastatin ≤ 140 mg/Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg/Woche, Lovastatin ≤ 140 mg/Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg/Woche.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens ist die medikamentöse Therapie mit Evolocumab 140 mg q2w sc oder 420 mg qm sc in der Monotherapie entsprechend der Zulassung (Amgen Europe B.V. 2015).

Vergleichstherapie

Der Nachweis des Zusatznutzens bei erwachsenen Hypercholesterinämie-Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, um den in medizinischen Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwert zu erreichen, basiert auf einem Vergleich von Evolocumab und der ZVT Ezetimib in der Monotherapie (G-BA 2015a). Für dieses Patientenkollektiv wurde vom G-BA ein anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als ZVT bestimmt. Da Ezetimib für die Behandlung der Hypercholesterinämie geeignet ist und dessen patientenrelevanter Nutzen bereits durch den G-BA festgestellt worden ist, entscheidet sich die Amgen GmbH für Ezetimib als ZVT bei Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (siehe auch Modul 3.1.2).

Als ZVT für therapierefraktäre Patienten, bei denen eine maximal tolerierbare medikamentöse oder diätische Therapie (engl. maximal lipid-lowering therapy, max. LLT) mit Cholesterinresorptionshemmern, Fibraten oder Anionenaustauschern in der Monotherapie nicht ausreicht, um das Therapieziel zu erreichen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung also ausgeschöpft wurden, wurde die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, als „ultima ratio“ festgelegt (G-BA 2015a). Therapierefraktäre Patienten werden definiert als Patienten, die, dokumentiert über einen Zeitraum von zwölf Monaten, die Zielwerte mit der Gabe der max. LLT nicht erreichen (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 Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die in Tabelle 4-C dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statinunverträglichkeit ¹ vorliegt oder für die ein Statin kontraindiziert ist.
E2	Intervention	Monotherapie mit Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm), sc verabreicht
E3	Komparator	Lipidsenker in der Monotherapie (z. B. Ezetimib) ^a bzw. Lipidapherese ^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 mit einem Hochdosis-Statin ^c behandelt werden, oder behandlungsnaive Patienten
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 nicht randomisierte 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>CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sc: Subkutan</p> <p>a: Bei Patienten, bei denen eine Intensivierung der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit Fibraten, Anionenaustauschern, Cholesterinresorptionshemmern möglich ist.</p> <p>b: Bei Patienten die austerapiert sind, das heißt sie erhalten eine maximale, tolerierbare, lipidsenkende Therapie. Als maximal ausgeschöpfte medikamentöse und diätische Therapie wird die Ergänzung der bestehenden Therapie mit Ezetimib angenommen.</p> <p>c: Hochdosis-Statin entspricht Simvastatin in einer täglichen Dosis von 40 mg</p> <p>1: Statinunverträglichkeit wird im Folgenden definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z.B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und dass die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg/Woche, Simvastatin ≤ 140 mg/Woche, Pravastatin ≤ 140 mg/Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg/Woche, Lovastatin ≤ 140 mg/Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg/Woche.</p>		

Das Einschlusskriterium für die Population entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet mit einem Fokus auf Patienten, bei denen eine Statinunverträglichkeit vorliegt (Amgen Europe B.V. 2015; Amgen Inc 2014). Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung als Einschlusskriterium gewählt (Amgen Europe B.V. 2015). 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, untersuchen.

Gemäß den Empfehlungen des 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 finden 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 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 0) 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 wurde 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 verwendet (Wong et al. 2006). 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 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 0) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search

Portal durchgeführt. Die Suche wird 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-C). 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- als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen 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 sein. Darüber hinaus muss die Randomisierungssequenz 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 (von z. B. 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 i.d.R. 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

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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 die GAUSS -2 Studie 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

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

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

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

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens wurden demografische und krankheitsspezifische Daten herangezogen. Außerdem wurden die Charakterisierungsmerkmale 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 der Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit zu Studienbeginn ≥ 2
- Kardiovaskuläres NCEP*-Hochrisiko

* 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-, 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 Wochen
- Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf Wochen

a. Patientenrelevanz:**Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland**

Laut 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, 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 gegenüber 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 in 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 % reduzierten 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)).

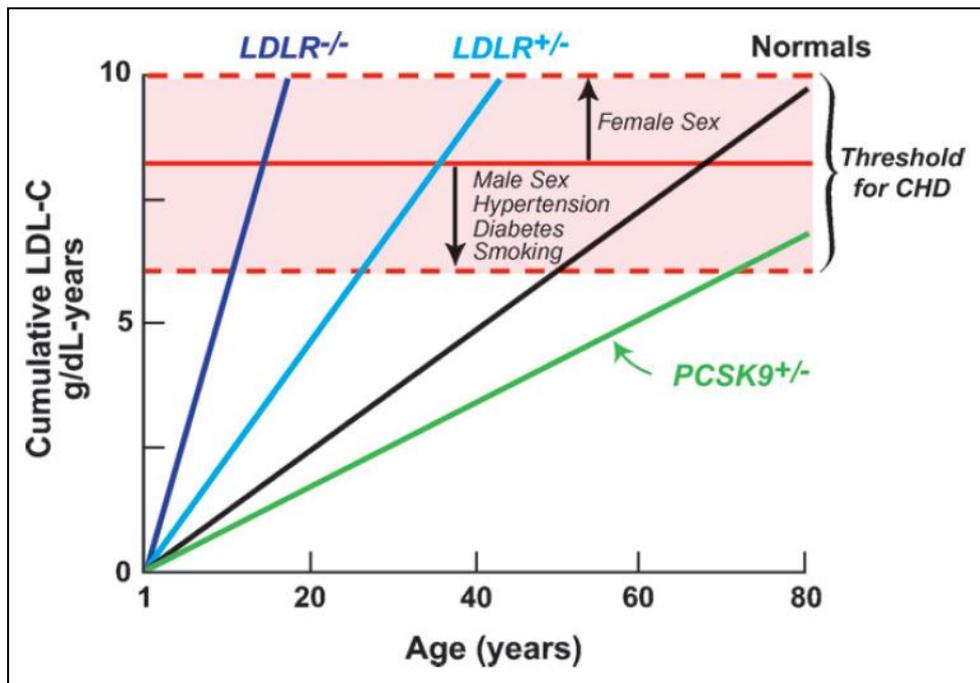


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und dem altersgebundenen Auftreten von KHK bei Patienten mit nicht-familiärer und familiärer Hypercholesterinämie

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 haben den positiven Zusammenhang zwischen der LDL-C-Reduktion und der Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt (Heart Protection Study Collaborative Group et al. 2002; Pedersen et al. 2004; Sacks et al. 1996; Shepherd 1995; The LIPID Study Group et al. 2002).

Auch Meta-Analysen dieser Statin-Studien haben die Konsistenz der Ergebnisse demonstriert und die lineare Korrelation zwischen der LDL-C-Senkung und der zu beobachtenden Rate an kardiovaskulären Ereignissen verdeutlicht (CTTC 2005, 2010, 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 die 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 zugrunde liegenden 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 wurden 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 (Sabatine et al. 2015) (Abbildung 2).

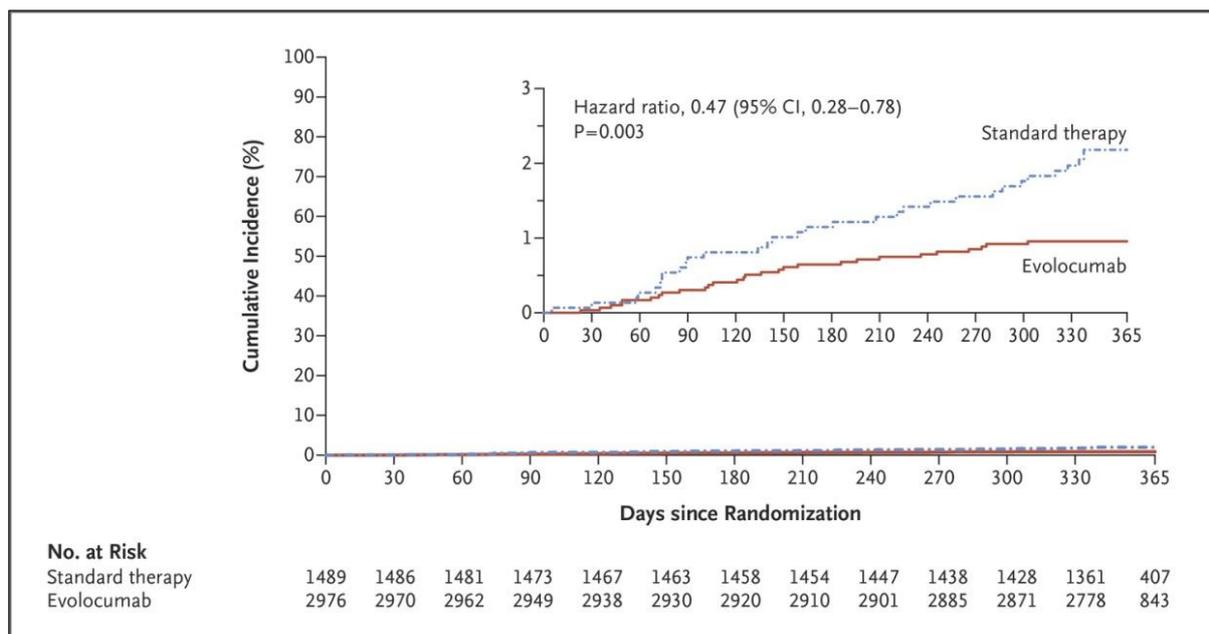


Abbildung 2: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab

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 Potenzial von Evolocumab LDL-C zu senken und damit das

kardiovaskuläre Risiko bei Patienten unter SoC-Therapie plus Evolocumab im Vergleich zur SoC-Therapie 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 infrage, 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.

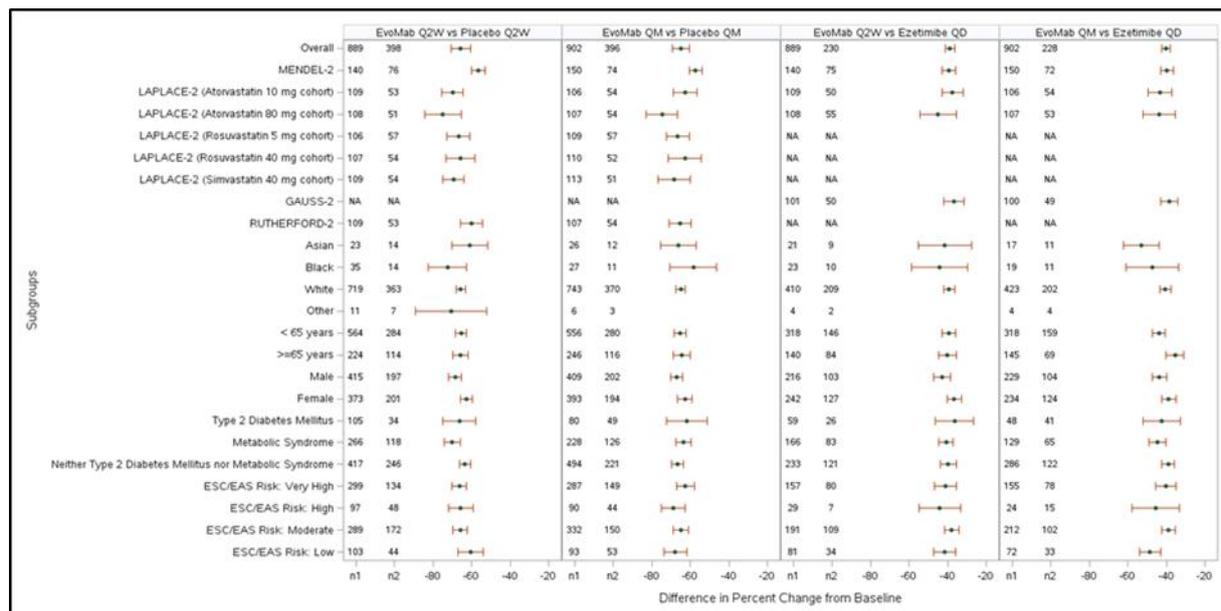


Abbildung 3: Übersicht zur robusten und konsistenten LDL-C-Senkung mit Evolocumab über alle betrachteten Subgruppen hinweg

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. Sog. 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 zur 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 des 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-D) (Amgen GmbH 2015b). Für die zugrunde liegende Methodik wird auf Modul 3.2.2 A verwiesen.

Tabelle 4-D: Modelhafte 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 Berechnung 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) (Cannon et al. 2014; Grundy et al. 2013). Daher wurde der primäre Endpunkt als prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes bestimmt.

Die Responder-Analyse mit der Zielwerterreichung eines LDL-C-Wertes < 70 mg/dl war a priori im Studienbericht definiert und entspricht der aktuellen europäischen ESC / EAS-Leitlinie (Reiner et al. 2011). Der Zielwert LDL-C < 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 dieses genetisch bestimmte Lp(a)-Level 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 nichttödlichen 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). Dieses Ergebnis 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-Kreislaufkrankungen besteht hierbei unabhängig von der LDL-C-Konzentration (Kamstrup et al. 2009; Nordestgaard et al. 2010) und ist für die Hochrisikopatienten der 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-Level 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 der 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)-Levels (Jansen et al. 2004). Eine etablierte medikamentöse Therapie zur Reduktion erhöhter Lp(a)-Werte existiert zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht (Charité-Stoffwechszentrum 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 noch Limitationen auf, da es unter Apherese infolge der extrakorporalen Lp(a)-Elimination kurzfristig nach wenigen Tagen zu einem Rebound des Lp(a) kommt, indem das Lp(a) nach der Apherese in kurzer Zeit (nach ca. 2 - 3 Tagen und damit klar vor der nächsten Apherese) wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrt. 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 unerwünschte Ereignisse (UE)

- Patienten mit mindestens einem UE
- Patienten mit AESI

Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Patienten mit mindestens einem SUE
- Patienten mit tödlichen Ereignissen

Therapieabbruch aufgrund von UE

a. Patientenrelevanz:

Die Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse (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 ihre Reduktion 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 unerwünschte Ereignisse (UE)

- Patienten mit mindestens einem UE
- Patienten mit AESI

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit UE nach zwölf Wochen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei einem 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 die Krankenakten der Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung verschlimmert hatten.

UE von indikationsspezifischem Interesse werden an dieser Stelle als UE bezeichnet, die eine Wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische besondere Bedeutung aufwiesen 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. Bei Patienten, deren Behandlung während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema entsprach, erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.

Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte 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 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 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 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 (preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE aufgetreten ist, 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 effects-Modells wurde 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

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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe 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 2014), 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 GAUSS-2 dargestellt (Amgen Inc 2014). Da bei der statistischen Auswertung fehlende Werte unter dem angewandten Repeated

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

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.

Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie 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 entsprechend der Definition des Framingham- und des PROCAM-Scores wird eine Sensitivitätsanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte 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, die diese Effekte beeinflussen, untersucht.

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 beschränkt. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die während der Randomisierung stratifiziert wurde sowie auf prädefinierte (prognostische) Merkmale. Um die formalen Anforderungen der Dossievorlage hinsichtlich Subgruppenanalysen zu erfüllen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc mit allen Faktoren für alle im Dossier dargestellten Endpunkte erweitert (Tabelle 4-E).

Tabelle 4-E: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen

Merkmal	Subgruppen
Altersgruppe	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Ethnische Herkunft	Schwarz, kaukasisch, asiatisch, andere
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median zu Studienbeginn, ≥ Median zu Studienbeginn; < 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl; < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
Hypertonie	ja, nein
Raucherstatus	ja, nein
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein
NCEP-Hochrisiko	ja, nein
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden

Merkmals	Subgruppen
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^a , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^b , keines von beiden
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine
LDL-C-Wert > 160 mg/dl zu Studienbeginn	ja, nein
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin b: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).	

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 Zelens Exakter Test als Interaktionstest verwendet. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Evolocumab bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten zu Studienbeginn, wurde zusätzlich eine post hoc Subgruppenanalyse für den Schwellenwert LDL-C-Wert > 160 mg/dl für den primären Endpunkt durchgeführt.

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-Wertes 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 infrage kommen, vorliegen.

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm sc in der Monotherapie liegt eine direktvergleichende Studie mit der ZVT Ezetimib 10 mg qd po vor. Aus diesem Grund wird für den Vergleich für Patienten mit Statinunverträglichkeit, die noch nicht maximal tolerierbar diätetisch und medikamentös therapiert werden, von einem indirekten Vergleich abgesehen.

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

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.

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)	Studien-dauer	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 + Ezetimib 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	Zulassungsstudie (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, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
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 In Kombination mit Statinen ± Ezetimib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
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-Dosis
HAUSER-RCT (20120123)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Evolocumab 420 mg qm, Placebo
qm: Einmal im Monat; 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.
LAPLACE-2 (20110115)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
RUTHERFORD-2 (20110117)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
DESCARTES (20110109)	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.
OSLER-2 (20120138)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
GLAGOV OLE (20140128)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
THOMAS-1 (20120348)	Kriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt.
THOMAS-2 (20120356)	Kriterium E3 (Vergleich) nicht erfüllt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
YUKAWA-2 (20120122)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
FLOREY (20130194)	Kriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt.
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.

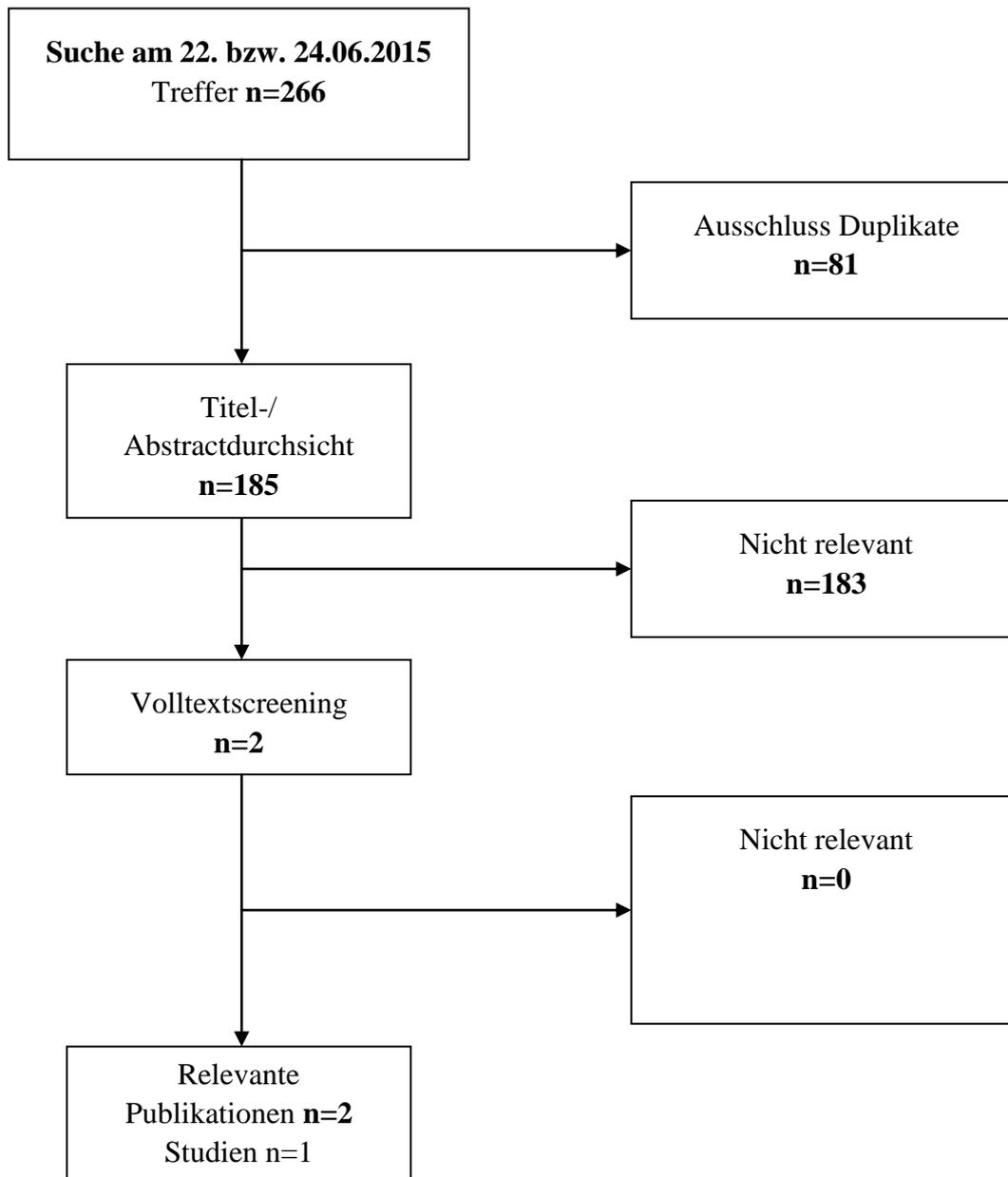


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 81 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 185 Treffer wurden bis auf zwei in der Titel- / Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die beiden im Volltext gesichteten Publikationen über die Studie GAUSS-2 wurden als relevant erachtet (Cho et al. 2014; Stroes et al. 2014).

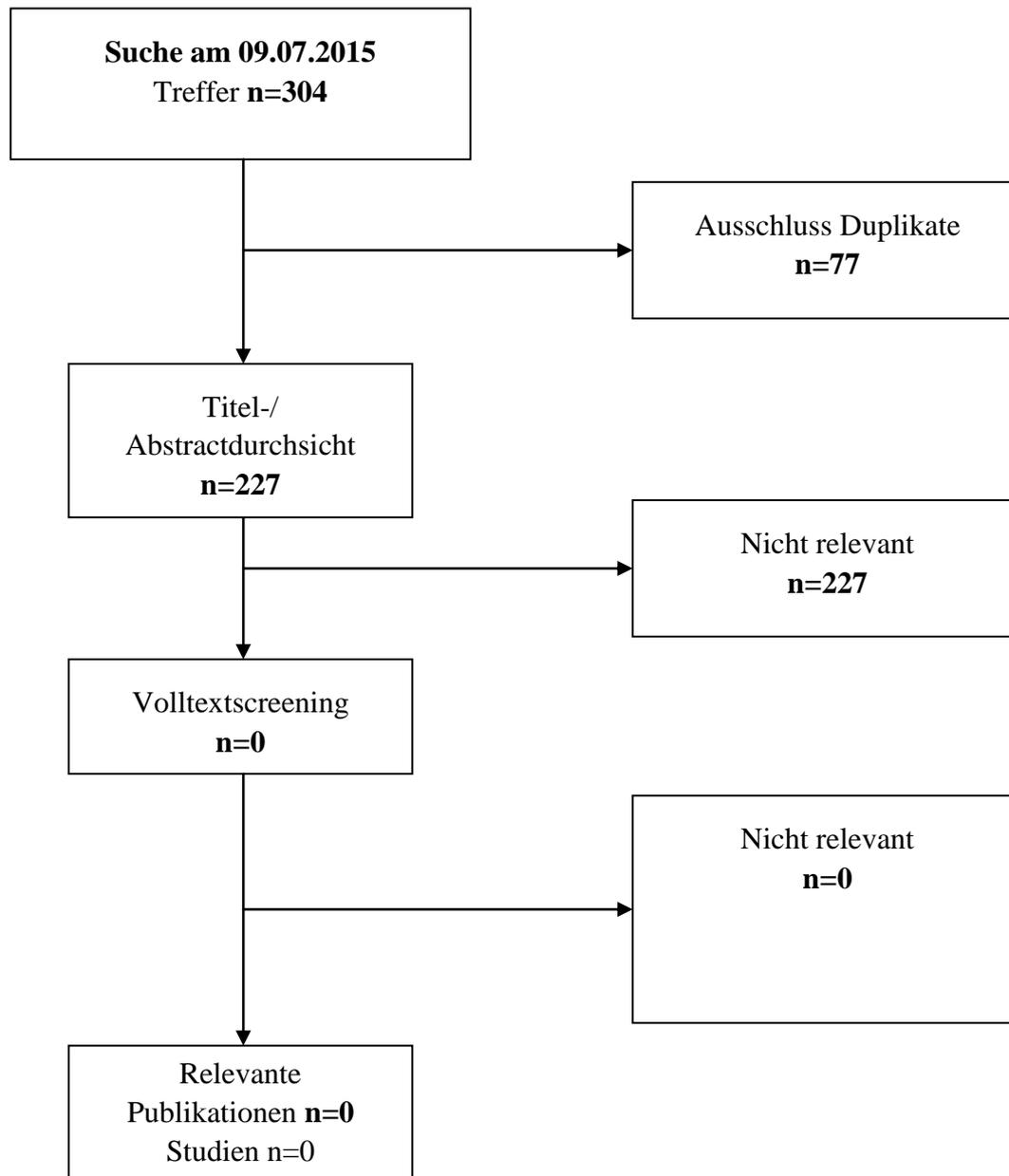


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese

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 in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen.

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)
GAUSS-2	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2013b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2012) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2013)	ja	ja	abgeschlossen
WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform 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)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GAUSS-2	ja	ja	nein	ja (Amgen Inc 2014)	ja (Clinicaltrials.gov 2013b; PharmNet.Bund 2012; WHO ICTRP 2012, 2013)	ja (Stroes et al. 2014)
<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
GAUSS-2 (20110116)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit primärer Hyperlipidämie oder gemischter Dyslipidämie und Statinunverträglichkeit	Randomisierte Population: N = 307 Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd (n = 103) Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd (n = 102) Placebo q2w + Ezetimib qd (n = 51) Placebo qm + Ezetimib qd (n = 51)	Placebo-Run-in: sechs Wochen vor Randomisierung Behandlung: zwölf Wochen	Multinational: 51 Zentren in 13 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Kanada, Niederlande, Polen, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 01/2013 – 11/2013	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Mittlere Veränderung des prozentualen 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-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nach zwölf Wochen Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf UE über zwölf Wochen SUE über zwölf Wochen Therapieabbruch aufgrund von UE nach zwölf Wochen
Quelle: (Amgen Inc 2014)						
LDL-C: Low density lipoprotein Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein(a); q2w: Einmal in zwei Wochen; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)						

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
Aktivkontrolliert			
GAUSS-2 (20110116)	Evolocumab 140 mg q2w, sc oder Evolocumab 420 mg qm, sc	Ezetimib 10 mg qd, po	Einmalige Injektion in der sechswöchigen Placebo-Run-in Phase für alle Patienten.
Quelle: (Amgen Inc 2014)			
po: Orale Einnahme (lat. per os); q2w: Einmal in zwei Wochen; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; sc: Subkutan			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region, ethnische Herkunft) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 26)	10 mg qd + Placebo qm (N = 22)	Gesamt (N = 48)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 40)	420 mg qm + Placebo qd (N = 50)	Gesamt (N = 90)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Geografische Region – n (%)							
Nordamerika	9 (34,6)	6 (27,3)	15 (31,3)	14 (35,0)	14 (28,0)	28 (31,1)	43 (31,2)
Europa	14 (53,8)	11 (50,0)	25 (52,1)	15 (37,5)	30 (60,0)	45 (50,0)	70 (50,7)
Asien-Pazifik-Raum	3 (11,5)	5 (22,7)	8 (16,7)	11 (27,5)	6 (12,0)	17 (18,9)	25 (18,1)
Ethnische Herkunft – n (%)							
Indianische Abstammung ¹	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 (4,5)	1 (2,1)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,1)	2 (1,4)
Schwarz ²	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,1)	2 (5,0)	1 (2,0)	3 (3,3)	4 (2,9)
Pazifische Inseln ³	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	25 (96,2)	19 (86,4)	44 (91,7)	37 (92,5)	49 (98,0)	86 (95,6)	130 (94,2)
Andere	1 (3,8)	1 (4,5)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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.
 1: Ureinwohner aus Amerika (Indianer) oder Alaska
 2: Schwarz oder afroamerikanisch
 3: Ureinwohner aus Hawaii oder einer anderen pazifischen Insel

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Altersgruppen, BMI, Geschlecht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 138)
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 26)	10 mg qd + Placebo qm (N = 22)	Gesamt (N = 48)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 40)	420 mg qm + Placebo qd (N = 50)	Gesamt (N = 90)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Alter (Jahre) – MW(SD)							
	64,1 (8,2)	63,4 (7,7)	63,8 (7,9)	62,8 (8,8)	66,1 (8,9)	64,6 (8,9)	64,3 (8,6)
Altersgruppen – n (%)							
< 65 Jahre	12 (46,2)	12 (54,5)	24 (50,0)	17 (42,5)	23 (46,0)	40 (44,4)	64 (46,4)
≥ 65 Jahre	14 (53,8)	10 (45,5)	24 (50,0)	23 (57,5)	27 (54,0)	50 (55,6)	74 (53,6)
BMI (kg/m²) – MW (SD)							
	28,0 (4,2)	27,9 (4,1)	27,9 (4,1)	30,5 (5,6)	28,0 (4,4)	29,1 (5,1)	28,7 (4,8)
Geschlecht– n (%)							
Männlich	14 (53,8)	19 (86,4)	33 (68,8)	32 (80,0)	28 (56,0)	60 (66,7)	93 (67,4)
Weiblich	12 (46,2)	3 (13,6)	15 (31,3)	8 (20,0)	22 (44,0)	30 (33,3)	45 (32,6)
BMI: Body Mass Index; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl. standard deviation); qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 26)	10 mg qd + Placebo qm (N = 22)	Gesamt (N = 48)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 40)	420 mg qm + Placebo qd (N = 50)	Gesamt (N = 90)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Hypertonie – n (%)							
	16 (61,5)	18 (81,8)	34 (70,8)	25 (62,5)	31 (62,0)	56 (62,2)	90 (65,2)
Raucherstatus – n (%)							
	4 (15,4)	1 (4,5)	5 (10,4)	7 (17,5)	2 (4,0)	9 (10,0)	14 (10,1)
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte – n (%)							
	6 (23,1)	8 (36,4)	14 (29,2)	8 (20,0)	23 (46,0)	31 (34,4)	45 (32,6)
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 – n (%)							
	12 (46,2)	16 (72,7)	28 (58,3)	23 (57,5)	24 (48,0)	47 (52,2)	75 (54,3)
FAS: Full-Analysis-Set; KHK: Koronare Herzkrankheit; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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 pAVK.							
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

<i>Studie</i>	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 138)
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 26)	10 mg qd + Placebo qm (N = 22)	Gesamt (N = 48)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 40)	420 mg qm + Placebo qd (N = 50)	Gesamt (N = 90)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
NCEP Risiko – n (%)							
Hoch	26 (100,0)	22 (100,0)	48 (100,0)	40 (100,0)	50 (100,0)	90 (100,0)	138 (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)
<p>FAS: Full-Analysis-Set; NCEP: National Cholesterol Education Program; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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 zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 138)
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 26)	10 mg qd + Placebo qm (N = 22)	Gesamt (N = 48)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 40)	420 mg qm + Placebo qd (N = 50)	Gesamt (N = 90)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
LDL-C (mg/dl) – MW (SD)							
	199,6 (68,6)	179,0 (35,8)	190,2 (56,4)	183,0 (45,3)	188,9 (63,0)	186,2 (55,6)	187,6 (55,7)
PCSK9 (ng/ml) – MW (SD)							
	322,8 (147,7)	283,8 (99,9)	305,0 (128,3)	267,1 (93,7)	268,2 (96,7)	267,7 (94,8)	280,5 (108,4)
Lp(a) (mg/dl) – MW (SD)^b							
	47,04 (43,54)	38,88 (39,75)	43,29 (41,63)	32,92 (31,71)	30,38 (42,42)	31,46 (37,92)	35,63 (39,5)
Patienten mit unkontrolliertem LDL-C zu Studienbeginn – n (%) (reflexiver Ansatz)							
≥ 100 mg/dl	26 (100)	22 (100)	48 (100)	38 (95)	50 (100)	88 (98)	136 (99)
< 100 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (2)	2 (1)
<p>C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); MW: Mittelwert; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9; SD: Standardabweichung (engl. Standard deviation); qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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 = 0,4166666667 mg/dl</p>							

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

<i>Studie</i>	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 307)
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 51)	10 mg qd + Placebo qm (N = 51)	Gesamt (N = 102)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 103)	420 mg qm + Placebo qd (N = 102)	Gesamt (N = 205)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Glukose-Intoleranz-Status – n (%)							
T2DM	5 (19,2)	6 (27,3)	11 (22,9)	9 (22,5)	7 (14,0)	16 (17,8)	27 (19,6)
MS	12 (46,2)	8 (36,4)	20 (41,7)	19 (47,5)	17 (34,0)	36 (40,0)	56 (40,6)
FAS: Full-Analysis-Set; DM: Diabetes mellitus; MS: Metabolisches Syndrom; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Basistherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Studie</i>	Ezetimib			Evolocumab			Total (N = 138)
	10 mg qd + Placebo q2w (N = 26)	10 mg qd + Placebo qm (N = 22)	Gesamt (N = 48)	140 mg q2w + Placebo qd (N = 40)	420 mg qm + Placebo qd (N = 50)	Gesamt (N = 90)	
GAUSS-2 (20110116)							
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a							
Patienten mit Basistherapie – n (%)							
	10 (38,5)	12 (54,5)	22 (55,8)	16 (40)	19 (38)	35 (38,9)	57 (41,3)
Statine							
Gesamt	5 (19,2)	7 (31,8)	12 (25,0)	8 (20,0)	10 (20,0)	18 (20,0)	30 (21,7)
Rosuvastatin	2 (7,7)	2 (9,1)	4 (8,3)	3 (7,5)	5 (10,0)	8 (8,9)	12 (8,7)
Simvastatin	0 (0,0)	2 (9,1)	2 (4,2)	1 (2,5)	2 (4,0)	3 (3,3)	5 (3,6)
Atorvastatin	1 (3,8)	1 (4,5)	2 (4,2)	1 (2,5)	1 (2,0)	2 (2,2)	4 (2,9)
Fluvastatin	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,1)	1 (2,5)	1 (2,0)	2 (2,2)	3 (2,2)
Pravastatin	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,1)	1 (2,5)	1 (2,0)	2 (2,2)	3 (2,2)
Pitavastatin	2 (7,7)	0 (0,0)	2 (4,2)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,1)	3 (2,2)
Anionenaustauscher							
Gesamt	3 (11,5)	2 (9,1)	5 (10,4)	1 (2,5)	3 (6,0)	4 (4,4)	9 (6,5)
Colestipol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Colestyramin	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,5)	2 (4,0)	3 (3,3)	4 (2,9)
Colesevelam	2 (7,7)	2 (9,1)	4 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,9)
Fibrate							
Gesamt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Fenofibrat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Nikotinsäure und Derivative							
Gesamt	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Nikotinsäure	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)

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

Andere lipidsenkende Therapien							
Gesamt	6 (23,1)	5 (22,7)	11 (22,9)	10 (25,0)	13 (26,0)	23 (25,6)	34 (24,6)
Fischöl	6 (23,1)	5 (22,7)	11 (22,9)	10 (25,0)	12 (24,0)	22 (24,4)	33 (23,9)
Omega-3 Säuren- ethylester	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Lecithin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Pelago	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Phytosterols							
Nos	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Sitosterol	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)

FAS: Full-Analysis-Set; qd: Einmal täglich; qm: Einmal monatlich; q2w: Einmal in 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.
Statin wird anhand der bevorzugten Bezeichnung der Statin Komponente aufgelistet. Bezeichnung nach WHODRUG Version 2013 Q2.

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.

Die Studie GAUSS-2 wird zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen. Nachfolgend werden die Informationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Studienpopulation beschrieben.

GAUSS-2: Studiendesign und Studienpopulation

Studiendesign

Bei der Studie GAUSS-2 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Phase III Studie (Amgen Inc 2014). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab (140 mg q2w und 420 mg qm) im Vergleich zu Ezetimib bei Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht, die mindestens zwei Statine nicht vertragen hatten und für die aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und bei denen die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklagen oder vermindert wurden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg/Woche, Simvastatin ≤ 140 mg/Woche, Pravastatin ≤ 140 mg/Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg/Woche, Lovastatin ≤ 140 mg/Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg/Woche. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im double-dummy-Design durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des LDL-C-Wertes beim Screening (< 180 mg/dl; ≥ 180 mg/dl) und der Statineinnahme zu Studienbeginn. Insgesamt wurden in der Studie 307 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 (Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd vs. Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd vs. Ezetimib 10 mg qd + Placebo q2w vs. Ezetimib 10 mg qd + Placebo qm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde.

Die Studie begann mit einer sechswöchigen Placebo-Run-in Phase, in der einmalig eine Gabe von Placebo 3,0 ml in drei nacheinander folgenden subkutanen Injektionen mittels Fertigpen stattfand, um die Verträglichkeit der Injektion an sich zu testen. Im darauffolgenden zwölfwöchigen Behandlungszeitraum erhielten die Patienten entweder Evolocumab 140 mg q2w (eine sc Injektion mittels Fertigpen) und Placebo qd (Kapsel) oder Evolocumab 420 mg qm (drei nacheinander folgende sc Injektionen mittels Fertigpen innerhalb von 30 Minuten) und Placebo qd (Kapsel) oder Placebo 1,0 ml q2w (eine sc Injektion mittels Fertigpen) und Ezetimib 10 mg qd (Kapsel) oder Placebo 3,0 ml qm (drei nacheinander folgende sc Injektionen mittels Fertigpen) und Ezetimib 10 mg qd (Kapsel).

Die Studie GAUSS-2 untersuchte verschiedene Wirksamkeitsendpunkte. Im Folgenden werden nur patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die eine Auswahl der im Studienbericht analysierten Endpunkte abbilden. Da die Evolocumab-Dosierungen 140 mg q2w sc und Evolocumab (Repatha®)

420 mg qm sc klinisch äquivalent sind, werden die Studienarme für die Endpunktergebnisdarstellung zusammengefasst betrachtet. Primäres Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Evolocumab gegenüber Ezetimib bezüglich der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf und der mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis zum Mittel der Wochen zehn und zwölf bei Hypercholesterinämie-Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, zu zeigen. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die „prozentuale Veränderungen des LDL-C-Wertes“, der „Anteil an Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ und die „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“. Post hoc wurde zusätzlich die Responder-Analyse LDL-C-Wert < 100 mg/dl durchgeführt, da dieser LDL-C-Zielwert in den deutschen medizinischen Leitlinien für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie festgeschrieben ist (AkdÄ 2012). Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren das Auftreten und die Häufigkeit von UE, AESI und SUE sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen 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 zu Studienbeginn geplant: LDL-C-Wert zu Studienbeginn, Statineinnahme zu Studienbeginn, Altersgruppe, Geschlecht, ethnische Herkunft, geografische Region, BMI, Glukose-Intoleranz-Status, Hypertonie, Raucherstatus, Risikofaktoren für KHK, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, PCSK9-Level, Triglyzeride, NCEP-Hochrisiko, lipidregulierende Basistherapie und Statintoleranz.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels des Repeated measures linear effects-Modells adjustiert für folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung/Visite. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden mit dem gleichen Modell analysiert. Das Testen wurde mithilfe eines Union-intersection-Tests durchgeführt. Für die Responder-Analyse wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren.

Studienpopulation

Wichtige Ausschlusskriterien für Patienten waren kardiale Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Hypertonie, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Run-in Phase. Insgesamt wurden 426 Patienten ins Screening eingeschlossen.

Die Analysepopulationen sind wie folgt definiert: Das Randomised-Set schließt alle randomisierten Patienten ein (N = 307). Dies entspricht dem FAS (N = 307). Das CAS bildet eine Subpopulation des FAS, welche Patienten einschließt, die das geplante IP-Regime einhielten und für die Ergebnisse zu den co-primären Endpunkten vorliegen (N = 247). Das Monotherapy-Analysis-Set (MAS) ist eine Subpopulation des FAS, welche keine lipidregulierenden Mittel zu Studienbeginn einnahm (N = 205).

Die demografischen Charakteristika in den vier Studienarmen (Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd vs. Placebo q2w + Ezetimib 10 mg und Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd vs. Placebo qm + Ezetimib 10 mg) zu Studienbeginn unterschieden sich nicht wesentlich.

Das durchschnittliche Alter betrug 64,3 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten war höher als der Anteil weiblicher Patienten (67,4 % und 32,6 %). Die Patienten waren im Hinblick auf den durchschnittlichen BMI-Wert mit 28,7 kg/m² in den vier Studienarmen vergleichbar. Die Altersstrata „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“ waren im Durchschnitt in den Studienarmen ähnlich verteilt (46,4 % und 53,6 %). Die Verteilung der Ethnien war in den Studienarmen ebenfalls vergleichbar. Die meisten Patienten waren Kaukasier (94,2 %), gefolgt von Patienten schwarzer Ethnie (2,9 %) und gleichen Anteilen an Patienten asiatischer und anderer Ethnien (jeweils 1,4 %). Insgesamt wurde ungefähr die Hälfte aller Patienten in Europa rekrutiert (50,7 %), gegenüber den relativ gleichverteilten Studienarmen zu Ezetimib (53,8 % und 50,0 %) waren zwischen den Evolocumab-Studienarmen Placebo qd + Evolocumab 140 mg q2w und Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd Rekrutierungsunterschiede zu beobachten (37,5 % und 60 %). Die restlichen Patienten wurden in Nordamerika (31,2 %) und im Asien-Pazifik-Raum (18,1 %) eingeschlossen.

Während sich die Studienarme zu Evolocumab in der Anzahl der Patienten mit einer Hypertonie nicht wesentlich unterschieden (62,5 % und 62,0 %), ergaben sich in den Ezetimib-Armen Placebo q2w + Ezetimib 10 mg qd und Placebo qm + Ezetimib 10 mg qd leichte Unterschiede (61,5 % und 81,8 %). Über alle Studienarme hinweg wiesen 90 Patienten (65,2 %) eine Hypertonie auf. Der Anteil der Raucher lag insgesamt bei 10,1 %, der Raucheranteil lag in den Studienarmen Placebo q2w + Ezetimib 10 mg qd und Placebo qd + Evolocumab 140 mg q2w (15,4 % und 17,5 %) höher als in den Studienarmen Placebo qm + Ezetimib 10 mg qd und Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd (4,5 % und 4,0 %).

Bezüglich frühzeitiger koronarer Herzkrankheit in der familiären Erkrankungsgeschichte zeichnete sich für Evolocumab und Ezetimib eine durchschnittliche Prävalenz von 32,6 % ab. Mit Ergebnissen zwischen 20,0 % (Placebo qd + Evolocumab 140 mg q2w) und 46,0 % (Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd) wiesen die Evolocumab-Studienarme eine größere Differenz auf als die Ezetimib-Studienarme mit 23,1 % (Placebo q2w + Ezetimib 10 mg qd) und 36,4 % (Placebo qm + Ezetimib 10 mg qd). Die Verteilung der Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 unterschied sich etwas in den verschiedenen Behandlungsarmen (57,5 % vs. 48 % und 46,2 % vs. 72,7 %), wobei zu sagen ist, dass auf Basis der NCEP-Risikokalkulation alle eingeschlossenen Patienten der Risiko-Gruppe „hoch“ zugeteilt (100 %) wurden. Die LDL-C-Werte zu Studienbeginn unterschieden sich in den Studiengruppen nur leicht voneinander (199,6 mg/dl vs. 179,0 mg/dl vs. 183,0 mg/dl vs. 188,9 mg/dl), während für die PCSK9-Werte nur unwesentliche Unterschiede zwischen den Evolocumab-Armen vorlagen (durchschnittlich 267,7 ng/ml), in den Ezetimib-Armen ergaben sich jedoch größere Unterschiede (322,8 ng/ml für Placebo q2w + Ezetimib 10 mg qd vs. 283,80 ng/ml für Placebo qm + Ezetimib 10 mg qd). Die verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich der Lp(a)-Werte vergleichbar (durchschnittlich 35,63 mg/dl), lediglich der Wert in der Gruppe Placebo q2w + Ezetimib 10 mg lag etwas höher (47,04 mg/dl). Für 99 % aller Patienten ergab sich zu Studienbeginn ein unkontrollierter LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl. Der Status einer Glukose-Intoleranz war in der Gruppe T2DM deutlich weniger häufig (19,6 %) als in der Gruppe MS (40,6 %). Die Verwendung von lipidsenkenden Mitteln als Basistherapie war zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen vergleichbar. Es erhielten 57 Patienten (41,3 %) eine Basistherapie, davon wurden 21,7 % mit Statinen, 6,5 % mit Gallensäurebindern, jeweils 0,7 % mit Fibraten bzw. Nikotinsäure/-derivaten und 24,6 % der Patienten mit anderen lipidsenkenden Therapien behandelt. Bei der Behandlung mit Statinen

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

wurde am häufigsten Rosuvastatin (8,7 %) verabreicht, andere Statine waren mit 2,2 % (Pitavastatin, Pravastatin, Fluvastatin) bis 3,6 %-Anteilen (Simvastatin) dokumentiert. Bei der Behandlung mit Gallensäurebindern, Fibraten, Nikotinsäure/-derivaten war die Anwendung der verschiedenen Präparate vergleichbar, wohingegen bei den anderen lipidsenkenden Therapien die Behandlung mit Fischöl dominierte (Fischöl: 23,9 % vs. Omega-3-Säureethylester: 0,7 % vs. Lecithin: 0,7 % vs. Pelago: 0,7 % vs. Phytosterole Nos: 0,7 % vs. Sitosterol: 0,7 %).

Insgesamt war die Studienpopulation der Studie GAUSS-2 hinsichtlich der Verteilung demografischer und krankheitsspezifischer Eigenschaften zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von GAUSS-2 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GAUSS-2 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde in Deutschland und anderen westlichen Industriestaaten durchgeführt. Hinsichtlich demografischer und ethnischer Eigenschaften sind die Studienpopulationen mit der deutschen Gesamtpopulation vergleichbar. Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich sicherzustellen, wurden Patienten, die entsprechend der deutschen Arzneimittelrichtlinie (G-BA 2015c) nicht für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie infrage kommen (globales 10-Jahres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis $\leq 20\%$) aus den präsentierten Analysen zu den dargestellten Endpunkten ausgeschlossen. 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GAUSS-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie GAUSS-2 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans und des zentralen validierten Systems IVRS. Die randomisierte Phase der Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. Untersucher und Patient waren verblindet. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung stratifiziert. Die Studienmedikation, aktive Wirkstoffe und das jeweils zugehörige Placebo, hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung. Die Verabreichung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte 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 4-15: 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	Therapieabbrüche aufgrund von UE
GAUSS-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 0). 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.

4.3.1.3.1.1 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 4-16: Operationalisierung der Veränderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
GAUSS-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 .
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL-C: Low density lipoprotein	
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 4-17: 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
GAUSS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf war in der Studie GAUSS-2 als co-primärer Endpunkt definiert. Zur Bestimmung 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 kann entweder mittels Friedewald-Formel (kalkuliertes LDL-C), der Ultrazentrifugation oder anhand eines reflexiven Ansatzes ermittelt werden. Der reflexive Ansatz sah die Berechnung des LDL-C mittels der Friedewald-Formel vor, ausgenommen es lagen LDL-C-Werte von < 40 mg/dl oder Triglyzerid-Werte von > 400 mg/dl vor. In diesem Fall wurde eine Berechnung mittels Ultrazentrifugation durchgeführt. 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.

Zusätzlich wurden zur leichteren Auswertbarkeit Responder-Analysen durchgeführt.

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). Der Zielwert LDL-C < 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.

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 für die 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.

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 4-18: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
GAUSS-2 (20110116)											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^c											
	102	195,0 (57,8)	156,6 (50,3)	-16,64 (1,64)	205	192,1 (59,0)	88,3 (51,9)	-54,35 (1,24)	-37,71 [-41,34; -34,08]	1,85	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	48	190,2 (56,4)	152,6 (49,9)	-18,31 (2,17)	90	186,2 (55,6)	81,1 (41,9)	-56,22 (1,69)	-37,91 [-42,93; -32,88]	2,54	< 0,001
Patienten mit PROCAM-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	56	189,6 (56,9)	150,4 (48,7)	-18,86 (2,02)	102	187,7 (53,8)	83,1 (41,2)	-55,62 (1,58)	-36,76 [-41,37; -32,15]	2,33	< 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 = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % (PROCAM-Risiko > 20 % für Sensitivitätsanalyse) 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 die Werte 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 erhielten.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl [1,8 mmol/l] nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]		
GAUSS-2 (20110116)															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	102	1 (1,0)	205	85 (41,5)	71,54	1,01	[9,79; 522,88]	42,29	1,00	[5,97; 299,38]	40,5*	3,6	[33,5; 47,5]	< 0,001	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	48	0 (0,0)	90	42 (46,7)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	46,7*	5,3	[36,4; 57,0]	< 0,001	
Patienten mit PROCAM-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b (Sensitivitätsanalyse)															
	56	0 (0,0)	102	45 (44,1)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	44,1*	4,9	[34,5; 53,8]	< 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 = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % (PROCAM-Risiko > 20 % für Sensitivitätsanalyse) 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 die Werte durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.

a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Teilnehmern ohne Wert wird das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Zusammenfassende Statistiken und Schätzungen von Behandlungsdifferenzen basieren auf beobachteten Werten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.

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

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl [2,6 mmol/l] nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]		
GAUSS-2 (20110116)															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	102	5 (4,9)	205	141 (68,8)	42,74	0,48	[16,59; 110,09]	14,03	0,44	[5,94; 33,15]	63,9*	3,9	[56,3; 71,5]	< 0,001	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b															
	48	2 (4,2)	90	62 (68,9)	50,93	0,76	[11,54; 224,71]	16,53	0,70	[4,23; 64,66]	64,7*	5,7	[53,6; 75,8]	< 0,001	
Patienten mit PROCAM-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b (Sensitivitätsanalyse)															
	56	3 (5,4)	102	69 (67,6)	36,94	0,63	[10,74; 127,00]	12,63	0,57	[4,17; 38,28]	62,3*	5,5	[51,5; 73,1]	< 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 = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % (PROCAM-Risiko > 20 % für Sensitivitätsanalyse) 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 die Werte durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.

a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Teilnehmern ohne Wert wird das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Zusammenfassende Statistiken 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 Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Die Therapie mit Evolocumab in der Monotherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu Ezetimib (adj. MWD -37,91 %, 95 %-KI [-42,93 %; -32,88 %], p-Wert < 0,001) von Studienbeginn bis Woche zwölf (Tabelle 4-18). Die statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Wertes wurde von der Responder-Analyse bei Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 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 (ARR 46,7 % (5,3 %), 95 %-KI [36,4 %; 57,0 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-19). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 16,53 (0,70), 95 %-KI [4,23; 64,66], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-20).

Die Hochrisikopatienten 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 nach der Definition des Framingham- und des PROCAM-Scores wird eine Sensitivitätsanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Dies gilt gleichermaßen für alle folgenden Endpunkte.

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 Ezetimib (adj. MWD -36,76 %, 95 %-KI [-41,37 %; -32,15 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-18). 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 (ARR 44,1 % (4,9 %), 95 %-KI [34,5 %; 53,8 %], p-Wert < 0,001). In den Ezetimib-Armen konnte kein Hochrisikopatienten den LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl nach zwölf Wochen erreichen (Tabelle 4-19). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 12,63 (0,57), 95 %-KI [4,17; 38,28], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-20).

Die Gegenüberstellung der Auswertung der gesamten Studienpopulation mit den Auswertungen der für die Hochrisikopatienten mittels Framingham- sowie PROCAM-Score führte zu konsistenten Ergebnissen. Im Vergleich zu Ezetimib resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -37,71 %, 95 %-KI [-41,34 %; -34,08 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-18). 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 42,29 (1,00), 95 %-KI [5,97; 299,38], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-19). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Responder-Analyse mit dem Cut-off Wert LDL-C < 100 mg/dl (RR 14,03 (0,44), 95 %-KI [5,94; 33,15], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-20).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten nach PROCAM 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 Zielwerterreichung von < 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 lediglich eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung, weshalb keine Meta-Analysen durchgeführt wurden (Amgen Inc 2014).

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 4-21: Operationalisierung der Veränderung des Lp(a)-Wertes

Studie	Operationalisierung
GAUSS-2	Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (co-sekundärer Endpunkt). FAS-Population ¹ .
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
FAS: Full-Analysis-Set; Lp(a): Lipoprotein(a)	
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 4-22: 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
GAUSS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Bestimmung des Lp(a)-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten an Tag eins 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) der Probe und des anti-Lp(a)-Antikörpers 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 Prüfarzte) 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.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
GAUSS-2 (20110116)											
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population											
	102	91,5 (99,5)	87,8 (94,2)	1,55 (3,09)	205	68,6 (87,1)	55,6 (77,8)	-24,71 (2,30)	-26,27 [-33,11; -19,42]	3,48	< 0,001
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
	48	103,9 (99,9)	103,0 (96,7)	-5,03 (3,62)	90	75,5 (91,0)	61,6 (82,3)	-25,62 (2,86)	-20,59 [-28,90; -12,27]	4,21	< 0,001
Patienten mit PROCAM-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c (Sensitivitätsanalyse)											
	56	101,9 (96,6)	98,7 (92,0)	-1,68 (4,58)	102	76,2 (90,6)	62,2 (82,1)	-25,88 (3,55)	-24,2 [-34,93; -13,47]	5,43	< 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 = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % (PROCAM-Risiko > 20 % für Sensitivitätsanalyse) 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 erhielten.

Die Therapie mit Evolocumab in der Monotherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit Statinunverträglichkeit im Vergleich zu Ezetimib (adj. MWD -20,59 %, 95 %-KI [-28,90 %; -12,27 %], p-Wert < 0,001) von Studienbeginn bis Woche zwölf (Tabelle 4-23).

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 -24,2 %, 95 %-KI [-34,93 %; -13,47 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-23).

Bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergeben sich wiederum konsistente Ergebnisse im Vergleich zu den Auswertungen der Hochrisikopatienten mittels Framingham- und PROCAM-Score. Im Vergleich zu Ezetimib resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (adj. MWD -26,27 %, 95 %-KI [-33,11 %; -19,42 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-23).

Die Auswertungen der Hochrisikopatienten nach PROCAM sowie bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation stützen somit die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt 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, weshalb keine Meta-Analysen durchgeführt wurden (Amgen Inc 2014).

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 4-24: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
GAUSS-2	<p>Unerwünschte Ereignisse: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment¹. AESI: 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. UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: 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 4-25: 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
GAUSS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit UE nach zwölf Wochen. Es wurden alle medizinischen UE 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 die 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 die „Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1“ verwendet und die UE nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (preferred term) tabellarisch dargestellt. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert. Bei Patienten, deren Behandlung während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema entsprach, erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.

AESI werden an dieser Stelle als UE bezeichnet, die eine Wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische besondere Bedeutung aufwiesen 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 Wochen dargestellt. Welche Indikationen den einzelnen Untergruppen zugeordnet werden, kann im Anhang 16.1.13.1 nachvollzogen werden.

Alle UE wurden anhand der randomisierten Patienten in der FAS-Population ausgewertet. Bei Patienten, deren Behandlung während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema entsprach, erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.

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 4-26: Ergebnisse zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]		
GAUSS-2 (20110116)															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	102	74 (72,5)	205	135 (65,9)	0,73	0,27	[0,43; 1,23]	0,91	0,08	[0,78; 1,06]	-6,7*	5,5	[-17,5; 4,1]	0,246	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population															
	48	37 (77,1)	90	64 (71,1)	0,73	0,41	[0,32; 1,65]	0,92	0,10	[0,75; 1,13]	-6,0*	7,7	[-21,1; 9,2]	0,547	
<p>FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse N = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: 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 himnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>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 Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>															

Tabelle 4-27: Ergebnisse zur Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]		
GAUSS-2 (20110116)															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	102	2 (2,0)	205	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-2,0*	1,4	[-4,7; 0,7]	0,110	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population															
	48	1 (2,1)	90	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-2,1*	2,1	[-6,1; 2,0]	0,348	

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
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.

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 Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-28: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]	
GAUSS-2 (20110116)														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	102	4 (3,9)	205	12 (5,9)	1,52	0,59	[0,48; 4,85]	1,49	0,56	[0,49; 4,51]	1,9*	2,5	[-3,0; 6,9]	0,592
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population														
	48	2 (4,2)	90	8 (8,9)	2,24	0,81	[0,46; 11,01]	2,13	0,77	[0,47; 9,65]	4,7*	4,2	[-3,4; 12,9]	0,494
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler														
N = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: 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 erhielten.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Tabelle 4-29: Ergebnisse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]		
GAUSS-2 (20110116)															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	102	7 (6,9)	205	6 (2,9)	0,41	0,57	[0,13; 1,25]	0,43	0,54	[0,15; 1,24]	-3,9*	2,8	[-9,4; 1,5]	0,133	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population															
	48	5 (10,4)	90	3 (3,3)	0,30	0,75	[0,07; 1,30]	0,32	0,71	[0,08; 1,28]	-7,1*	4,8	[-16,5; 2,3]	0,126	

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler
N = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten mit einem Framingham-Risiko > 20 % oder in der Sekundärprävention; Patienten in der Sekundärprävention haben bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hinter sich (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 erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]	
GAUSS-2 (20110116)														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	102	0 (0,0)	205	3 (1,5)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	1,5*	0,8	[-0,2; 3,1]	0,553
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population														
	48	0 (0,0)	90	2 (2,2)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	2,2*	1,6	[-0,8; 5,3]	0,543
<p>FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse N = Gesamte Studienpopulation: Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; Patienten mit kardiovaskulärem Hochrisiko: 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>b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>														

Bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf eine Sensitivitätsanalyse auf Basis des PROCAM-Scores für die Hochrisikopatienten verzichtet.

Bei 71,1 % der Patienten im Evolocumab-Arm und 77,1 % der Patienten im Ezetimib-Arm trat mindestens ein UE auf (Tabelle 4-26). Die Gesamtrate der UE war demnach bei der Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Behandlung mit Ezetimib leicht, aber statistisch nicht signifikant geringer (RR 0,92 (0,10), 95 %-KI [0,75; 1,13], p-Wert = 0,547) (Tabelle 4-26). Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von UE bei Hochrisikopatienten nach Framingham-Score sind konsistent mit den Ergebnissen bei Betrachtung der Gesamtpopulation (RR 0,91 (0,08), 95 %-KI [0,78; 1,06], p-Wert = 0,246) (Tabelle 4-26).

Ebenso lag die Inzidenz von diabetesbezogenen UE im Evolocumab-Arm (0,0 %) geringfügig aber statistisch nicht signifikant niedriger im Vergleich zum Ezetimib-Arm (2,1 %) (ARR -2,1 % (2,1 %), 95 %-KI [-6,1 %; 2,0 %], p-Wert = 0,348) (Tabelle 4-27). Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von diabetesbezogenen UE bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind konsistent mit den Ergebnissen bei Betrachtung der Gesamtpopulation (ARR -2,0 % (1,4 %), 95 %-KI [-4,7 %; 0,7 %], p-Wert = 0,110) (Tabelle 4-27).

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

Unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse traten häufiger bei Patienten im Evolocumab-Arm (8,9 %) auf als bei Patienten im Ezetimib-Arm (4,2 %) (Tabelle 4-28). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,13 (0,77), 95 %-KI [0,47; 9,65], p-Wert = 0,494). Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind konsistent zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation (RR 1,49 (0,56), 95 %-KI [0,49; 4,51], p-Wert = 0,592) (Tabelle 4-28).

Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle war bei Patienten im Evolocumab-Arm (3,3 %) niedriger als bei Patienten im Ezetimib-Arm (10,4 %) (Tabelle 4-29). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,32 (0,71), 95 %-KI [0,08; 1,28], p-Wert = 0,296). Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von UE an der Einstichstelle bei Hochrisikopatienten nach Framingham sind konsistent zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation (RR 0,43 (0,54), 95 %-KI [0,15; 1,24], p-Wert = 0,133) (Tabelle 4-29).

Muskelbezogene UE traten bei keinem der Patienten auf, deshalb wird auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet.

Die Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen war bei Patienten im Evolocumab-Arm minimal, aber statistisch nicht signifikant höher als bei Patienten im Ezetimib-Arm (ARR 2,2 % (1,6 %), 95 %-KI [-0,8 %; 5,3 %], p-Wert = 0,543) (Tabelle 4-30). Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen bei Hochrisikopatienten mittels Framingham-Score sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation (ARR 1,5 % (0,8 %), 95 %-KI [-0,2; 3,1], p-Wert = 0,533) (Tabelle 4-30).

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

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 2014), weshalb keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

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 4-31: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
GAUSS-2	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE über zwölf Wochen. 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. UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
<p>FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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.</p>	

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

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

Tabelle 4-32: 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
GAUSS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt 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 die MedDRA-Version 16.1 verwendet und die Darstellung der UE erfolgte tabellarisch nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (preferred term). SUE wurden im klinischen Prüfbogen (engl. Case Report Form, CRF) mit Angabe des Schweregrades erfasst. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer zugeordneten Behandlungsgruppe in der FAS-Population analysiert. Bei Patienten, deren Behandlung während der Studie nicht dem vorgesehenen Randomisierungsschema entsprach, erfolgte die UE-Auswertung entsprechend der zugeordneten Behandlung.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes 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 4-33: Ergebnisse zur Inzidenz von SUE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]		
GAUSS-2 (20110116)															
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b															
	102	4 (3,9)	205	6 (2,9)	0,74	0,66	[0,20; 2,68]	0,75	0,63	[0,22; 2,59]	-1,0*	2,3	[-5,4; 3,4]	0,736	
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population															
	48	0 (0,0)	90	4 (4,4)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	4,4*	2,2	[0,2; 8,7]	0,298	
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse															
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.															
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 Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.															

Bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf eine Sensitivitätsanalyse auf Basis des PROCAM-Scores für die Hochrisikopatienten verzichtet.

Bei 4,4 % der Patienten aus dem Evolocumab-Arm und keinem Patienten (0,0 %) aus dem Ezetimib-Arm trat ein SUE auf (Tabelle 4-33). Die Gesamtrate von SUE war im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Ezetimib-Arm statistisch nicht signifikant erhöht (ARR 4,4 % (2,2 %), 95 %-KI [0,2 %; 8,7 %], p-Wert = 0,298) (Tabelle 4-33).

Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation trat bei 2,9 % der Patienten aus dem Evolocumab-Arm und bei 3,9 % der Patienten aus dem Ezetimib-Arm ein SUE auf (Tabelle 4-33). Die Gesamtrate von SUE war im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Ezetimib-Arm statistisch nicht signifikant verringert (RR 0,75 (0,63), 95 %-KI [0,22; 2,59], p-Wert = 0,736) (Tabelle 4-33).

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 2014), 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 4-34: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
GAUSS-2	Rate der 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 (preferred term) tabellarisch dargestellt.
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
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 4-35: 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
GAUSS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GAUSS-2

Der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Therapie während der zwölf wöchigen Studiendauer abbrechen. 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 Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund im CRF aufgenommen. Alle

Studienbeteiligten (Patienten und Prüffärzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes 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 4-36: Ergebnisse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]	
GAUSS-2 (20110116)														
Gesamte Studienpopulation – FAS-Population^b														
	102	13 (12,7)	205	17 (8,3)	0,62	0,39	[0,29; 1,33]	0,65	0,35	[0,33; 1,29]	-4,5*	3,8	[-11,9; 3,0]	0,226
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population														
	48	6 (12,5)	90	9 (10,0)	0,78	0,56	[0,26; 2,33]	0,80	0,50	[0,30; 2,11]	-2,5*	5,7	[-13,7; 8,7]	0,775

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
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 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 auf Basis des PROCAM-Scores für die Hochrisikopatienten verzichtet.

10,0 % der Patienten aus dem Evolocumab-Arm und 12,5 % der Patienten aus dem Ezetimib-Arm brachen die Therapie aufgrund von UE ab. Der Unterschied ist nicht signifikant (RR 0,80 (0,50), 95 %-KI [0,30; 2,11], p-Wert = 0,775) (Tabelle 4-36).

Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE bei Hochrisikopatienten auf Basis des Framingham-Scores sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (RR 0,65 (0,35), 95 %-KI [0,33; 1,29], p-Wert = 0,226) (Tabelle 4-36).

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 2014), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

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 beschränkt. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die die Randomisierung stratifiziert war sowie auf prädefinierte (prognostische) Merkmale. Um die formalen Anforderungen der Dossievorlage hinsichtlich Subgruppenanalysen zu erfüllen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc mit allen Faktoren für alle im Dossier dargestellten Endpunkte erweitert (Tabelle 4-37).

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

Tabelle 4-37: Übersicht über die a priori definierten Subgruppen

Merkmal	Subgruppen
Geschlecht	männlich, weiblich
Altersgruppe	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median; < 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl; < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl

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

Merkmals	Subgruppen
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
Hypertonie	ja, nein
Raucherstatus	ja, nein
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein
NCEP-Hochrisiko	ja, nein
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^a , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^b , keines von beiden
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin b: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).	

Ein p-Wert < 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 nicht mindestens ein 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*Subgruppenanalyse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes*

Tabelle 4-38: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,41
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,43
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,37
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,64
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,97
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl	p = 0,64
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,027
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,009
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,47
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,67
Hypertonie	ja, nein	p = 0,080
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,88
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	p = 0,84
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,69
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 0,57
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,76
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 0,97
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 0,97
LDL-C-Wert > 160 mg/dl zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,88

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Evolocumab vs. Ezetimib		
Quelle: Amgen Inc 2015		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin</p> <p>d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).</p>		

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf ergab sich ein Hinweis auf Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Hypertonie. Es ergaben sich zwei Belege für eine Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den Subgruppen Triglyzeride zu Studienbeginn mit < 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl und < Median, ≥ Median.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
GAUSS-2 (20110116)											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
Hypertonie											
Ja	34	180,1 (46,7)	151,6 (45,0)	-14,96 (2,45)	56	174,2 (49,5)	76,0 (33,5)	-55,11 (2,01)	-40,15 [-45,99; -34,31]	2,94	< 0,001
Nein	14	214,8 (71,2)	155,6 (65,0)	-28,20 (4,30)	34	206,1 (60,0)	89,9 (52,7)	-58,33 (3,13)	-30,13 [-39,83; -20,43]	4,82	< 0,001
Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (152,0 mg/dl))											
< 152,0	20	187,7 (68,6)	141,2 (59,8)	-21,14 (3,82)	40	178,2 (60,2)	86,2 (50,6)	-52,53 (3,04)	-31,39 [-40,00; -22,79]	4,30	< 0,001
≥ 152,0	28	191,9 (47,1)	159,7 (42,3)	-16,95 (2,58)	50	192,7 (51,4)	77,0 (33,0)	-60,23 (2,07)	-43,28 [-49,41; -37,14]	3,08	< 0,001
Triglyzeride zu Studienbeginn (< 150,0 mg/dl, ≥ 150,0 mg/dl)											
< 150,0	18	189,4 (72,1)	138,8 (61,2)	-22,69 (3,95)	39	179,7 (60,3)	87,1 (51,0)	-51,99 (3,06)	-29,30 [-38,26; -20,34]	4,47	< 0,001
≥ 150,0	30	190,7 (45,9)	159,7 (42,4)	-16,51 (2,53)	51	191,3 (51,8)	76,4 (32,8)	-60,23 (2,07)	-43,72 [-49,75; -37,69]	3,02	< 0,001
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; 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 die Werte 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 erhielten.											

Bei Patienten mit Hypertonie wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht als bei Patienten, die keine Hypertonie hatten (Hypertonie (ja): adj. MWD -40,15 %, 95 %-KI [-45,99 %; -34,31 %], p-Wert < 0,001; Hypertonie (nein): adj. MWD -30,13 %, 95 %-KI [-39,83 %; -20,43 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf die Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median, \geq Median (152,0 mg/dl)) wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib in der Subgruppe \geq Median (152,0 mg/dl) erreicht (Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median): adj. MWD -31,39 %, 95 %-KI [-40,00 %; -22,79 %], p-Wert < 0,001; Triglyzeride zu Studienbeginn (\geq Median): adj. MDW -43,28 %, 95 %-KI [-49,41 %; -37,14 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39). Der Effekt ist gleichgerichtet und in den untersuchten Subgruppen statistisch signifikant. Ein konsistentes Ergebnis stellen die Subgruppen Triglyzeride zu Studienbeginn mit der Einteilung < 150,0 mg/dl und \geq 150,0 mg/dl dar, da diese nahe dem Median von 152,0 mg/dl der Triglyzeride zu Studienbeginn liegen (Triglyzeride zu Studienbeginn (< 150 mg/dl): adj. MDW -29,30 %, 95 %-KI [-38,26 %; -20,34 %], p-Wert < 0,001; Triglyzeride zu Studienbeginn (\geq 150 mg/dl): adj. MDW -43,72 %, 95 %-KI [-49,75 %; -37,69 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-39). Eine Effektmodifikation von Triglyzeriden auf die LDL-C-senkende Wirkung von Evolocumab 140 mg q2w und 420 mg qm wird aus beiden Subgruppenanalysen nicht abgeleitet.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder einem Beleg auf Interaktion sind für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ gleichgerichtet, sodass, keine zufallsbedingte Interaktion vorausgesetzt, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

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

Subgruppenanalyse mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl

Tabelle 4-40: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
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	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 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
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	nicht berechenbar
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Evolocumab vs. Ezetimib		
Quelle: Amgen Inc 2015		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin</p> <p>d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).</p>		

Bezüglich der Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl“ nach zwölf Wochen konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da kein Patient im Behandlungsarm mit Ezetimib den LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl erreichte. Damit liegt für die Responder-Analyse „Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl“ nach zwölf Wochen für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

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

Subgruppenanalyse mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl

Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,037
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 = 0,575
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl	p = 1,000
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,220
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl	p = 0,169
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,503
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,474
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 = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 1,000
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,432
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 0,174
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 0,477
LDL-C-Wert > 160 mg/dl zu Studienbeginn	ja, nein	p = 1,000

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Evolocumab vs. Ezetimib		
Quelle: Amgen Inc 2015		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin</p> <p>d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).</p>		

Für die Responder-Analyse „LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl“ ergaben sich zwei Hinweise auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Triglyzeride zu Studienbeginn (< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl) und lipidsenkende Basistherapie. Des Weiteren ergab sich ein Beleg auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib												p-Wert ^a	
	Ezetimib		Evolocumab		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	Inzidenz	N	Inzidenz	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE		[95 %-KI]
		n (%)		n (%)										
GAUSS-2 (20110116)														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Triglyzeride zu Studienbeginn (< 150,0 mg/dl, ≥ 150,0 mg/dl)														
< 150	18	2 (11,1)	39	27 (69,2)	18	0,83	[3,56; 90,92]	6,23	0,68	[1,66; 23,40]	58,1*	10,5	[37,6; 78,6]	< 0,001
≥ 150	30	0 (0,0)	51	35 (68,6)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	68,6*	6,5	[55,9; 81,4]	< 0,001
Lipidsenkende Basistherapie														
Statintherapie	12	1 (8,3)	18	12 (66,7)	22,00	1,16	[2,27; 212,85]	8,00	0,97	[1,19; 53,74]	58,3*	13,7	[31,5; 85,1]	0,002
Therapie ohne Statine	26	0 (0,0)	55	39 (70,9)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	70,9*	6,1	[58,9; 82,9]	< 0,001
Keines von beiden	10	1 (10,0)	17	11 (64,7)	16,50	1,17	[1,67; 163,42]	6,47	0,97	[0,98; 42,93]	54,7*	15,0	[25,3; 84,1]	0,010
Geschlecht														
Weiblich	15	2 (13,3)	30	17 (56,7)	8,5	0,84	[1,62; 44,46]	4,25	0,68	[1,13; 16,03]	43,3*	12,6	[18,6; 68,0]	0,002
Männlich	33	0 (0,0)	60	45 (75,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	75,0*	5,6	[64,0; 86,0]	< 0,001
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; 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 die Werte durch UC LDL-C Werte aus der gleichen Blutprobe ersetzt, falls verfügbar.														
a: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert durch Stratifizierungsfaktoren und Dosierungsfrequenz. Teilnehmern ohne Wert wird das Nichterreichen des Zielwertes zugerechnet. Zusammenfassende Statistiken 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 Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Im Hinblick auf Triglyzeride zu Studienbeginn (< 150 mg/dl und ≥ 150 mg/dl) wurde der Zielwert LDL-C < 100 mg/dl statistisch signifikant häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Triglyzeride (< 150): RR 6,23 (0,68), 95 %-KI [1,66; 23,40], p-Wert $< 0,001$; Triglyzeride (≥ 150 mg/dl): ARR 68,6 % (6,5 %), 95 %-KI [55,9 %; 81,4 %], p $< 0,001$) (Tabelle 4-42). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf die lipidsenkende Basistherapie wurde der Zielwert LDL-C < 100 mg/dl statistisch signifikant häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Lipidsenkende Basistherapie (Statintherapie): RR 8,00 (0,97), 95 %-KI [1,19; 53,74], p-Wert = 0,002; Lipidsenkende Basistherapie (Therapie ohne Statine): ARR 70,9 % (6,1 %), 95 %-KI [58,9 %; 82,9 %], p $< 0,001$); Lipidsenkende Basistherapie (keines von beidem): RR 6,47 (0,97), 95 %-KI [0,98; 42,93], p-Wert = 0,010) (Tabelle 4-39). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in allen Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das Geschlecht wurde der Zielwert LDL-C < 100 mg/dl statistisch signifikant häufiger durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Geschlecht (weiblich): RR 4,25 (0,68), 95 %-KI [1,13; 16,03], p-Wert = 0,002; Geschlecht (männlich): ARR 75,0 % (5,6 %), 95 %-KI [64,0 %; 86,0 %], p $< 0,001$) (Tabelle 4-39). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder einem Beleg auf Interaktion sind für den Endpunkt „Anteil Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl“ nach zwölf Wochen gleichgerichtet, sodass - keine zufallsbedingte Interaktion vorausgesetzt - nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)

Subgruppenanalyse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes

Tabelle 4-43: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,50
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,90
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,090

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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,22
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,54
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl	p = 0,086
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,20
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,30
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,13
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,98
Hypertonie	ja, nein	p = 0,14
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,36
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte	ja, nein	p = 0,020
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2	ja, nein	p = 0,013
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 0,17
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,58
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 0,003
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 0,21
Quelle: Amgen Inc 2015		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin</p> <p>d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).</p>		

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf ergaben sich fünf Hinweise auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und den Subgruppen geografische Region, LDL-C beim Screening, Triglyzeride zu Studienbeginn mit < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl, Hypertonie und Glukose-Intoleranz-Status. Es ergaben sich drei Belege für Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und

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

den Subgruppen frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 und lipidsenkende Basistherapie.

Diese werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
GAUSS-2 (20110116)											
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^c											
Geografische Region											
Nordamerika	15	127,8 (113,4)	128,5 (109,2)	-6,82 (5,51)	28	51,3 (57,9)	41,5 (50,8)	-29,80 (5,48)	-22,99 [-36,82; -9,15]	6,83	0,002
Europa	25	92,9 (87,5)	87,7 (83,2)	-4,09 (6,08)	45	95,1 (110,0)	79,0 (101,6)	-30,85 (4,98)	-26,75 [-40,11; -13,40]	6,69	< 0,001
Andere	8	93,5 (114,9)	102,1 (115,6)	-12,15 (8,28)	17	62,2 (67,5)	53,3 (66,1)	-13,00 (5,36)	-0,85 [-21,09; 19,40]	9,72	0,93
LDL-C beim Screening											
< 180	25	108,0 (100,7)	113,4 (96,2)	3,21 (5,10)	43	70,4 (95,9)	53,7 (80,2)	-24,75 (3,96)	-27,96 [-40,44; -15,49]	6,25	< 0,001
≥ 180	23	99,5 (101,0)	91,5 (98,3)	-18,83 (7,51)	47	80,1 (87,1)	69,2 (84,5)	-32,40 (7,73)	-13,58 [-24,50; -2,65]	5,47	0,016
Triglyzeride zu Studienbeginn < Median ≥ Median											
< 152,0	20	102,4 (102,0)	106,5 (104,0)	-4,13 (4,90)	40	99,2 (115,0)	82,0 (101,7)	-19,64 (3,87)	-15,51 [-26,55; -4,47]	5,52	0,007
≥ 152,0	28	105,0 (100,2)	100,7 (93,7)	-6,41 (5,13)	50	56,2 (60,0)	44,7 (57,8)	-32,36 (4,18)	-25,95 [-37,95; -13,94]	6,02	< 0,001
Triglyzeride zu Studienbeginn < 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl											
< 200	29	111,9 (100,0)	111,1 (95,6)	-4,79 (3,82)	60	92,4 (102,2)	76,7 (92,0)	-20,52 (2,91)	-15,74 [-24,42; -7,05]	4,37	< 0,001
≥ 200	19	91,7 (101,1)	91,2 (99,8)	-6,20 (7,23)	30	42,4 (50,2)	31,5 (46,6)	-36,68 (6,26)	-30,48 [-47,84; -13,11]	8,62	< 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
GAUSS-2 (20110116)											
Hypertonie											
Ja	34	109,0 (103,8)	104,4 (99,4)	-10,42 (3,46)	56	56,9 (72,1)	43,5 (63,8)	-26,58 (2,87)	-16,16 [-24,23; -8,09]	4,06	< 0,001
Nein	14	91,4 (92,1)	98,5 (92,5)	8,86 (8,80)	34	107,1 (110,5)	92,6 (100,5)	-23,23 (6,35)	-32,09 [-52,17; -12,01]	9,98	0,002
Glukose-Intoleranz-Status											
T2DM	11	110,3 (121,2)	111,4 (118,4)	-16,12 (7,28)	16	61,9 (55,3)	39,9 (38,1)	-33,81 (6,84)	-17,69 [-34,55; -0,82]	8,14	0,041
MS	20	99,2 (96,6)	99,2 (96,3)	1,55 (6,06)	36	54,6 (66,9)	47,5 (67,0)	-28,01 (4,42)	-29,56 [-43,75; -15,38]	7,06	< 0,001
Keine	17	105,4 (94,7)	102,3 (87,2)	-7,16 (5,13)	38	101,8 (115,7)	84,8 (103,4)	-18,57 (4,29)	-11,41 [-24,32; 1,50]	6,43	0,082
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs-geschichte											
Ja	14	127,5 (103,8)	127,4 (101,1)	-13,68 (6,32)	31	78,8 (114,2)	65,6 (99,6)	-19,94 (4,57)	-6,27 [-20,15; 7,61]	6,87	0,37
Nein	34	94,2 (98,1)	92,7 (94,6)	-2,54 (4,49)	59	73,8 (76,9)	59,5 (72,5)	-29,40 (3,76)	-26,85 [-37,48; -16,22]	5,35	< 0,001
Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2											
< 2	20	109,0 (90,1)	114,7 (85,0)	7,20 (5,77)	43	98,3 (108,5)	82,4 (99,4)	-26,79 (4,31)	-33,99 [-48,12; -19,86]	7,06	< 0,001
≥ 2	28	100,3 (107,8)	95,6 (104,2)	-12,14 (4,69)	47	55,2 (66,7)	42,7 (57,8)	-24,42 (3,67)	-12,28 [-22,07; -2,49]	4,91	0,015
Lipidsenkende Basistherapie											
Statine	12	113,5 (114,3)	123,1 (110,0)	-4,43 (9,15)	18	77,1 (124,1)	59,0 (100,4)	-29,11 (7,60)	-24,68 [-41,57; -7,79]	8,20	0,006
Nicht-Statine	26	88,2 (90,7)	84,4 (88,5)	2,73 (7,18)	55	62,6 (66,4)	48,3 (58,1)	-23,63 (5,86)	-26,36 [-38,40; -14,32]	6,05	< 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
GAUSS-2 (20110116)											
Keine	10	133,3 (107,1)	127,3 (102,6)	-16,76 (7,16)	17	114,9 (111,1)	106,1 (111,0)	-14,51 (5,77)	2,25 [-10,25; 14,75]	6,03	0,71

C: Cholesterin; DM: Diabetes mellitus; FAS: Full-Analysis-Set; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); LSM: Least squares means; MS: Metabolisches Syndrom; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; 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 die Werte 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.
c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

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

Im Hinblick auf die geografische 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 Ezetimib erreicht (geografische Region (Europa): adj. MWD -26,7 %, 95 %-KI [-40,11 %; -13,40 %], p-Wert < 0,001; geografische Region (Nordamerika): adj. MWD -22,99 %, 95 %-KI [-36,82 %; -9,15 %], p-Wert = 0,002; geografische Region (Andere): adj. MWD -0,85 %, 95 %-KI [-21,09 %; 19,40 %], p-Wert = 0,93) (Tabelle 4-44). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, jedoch nur in den Subgruppen Europa und Nordamerika statistisch signifikant.

Im Hinblick auf LDL-C-Wert beim Screening von < 180 mg/dl wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (LDL-C-Wert beim Screening (< 180 mg/dl): adj. MDW -27,96 %, 95 %-KI [-40,44 %; -15,49 %], p-Wert < 0,001; LDL-C-Wert beim Screening (≥ 180 mg/dl): adj. MDW -13,58 %, 95 %-KI [-24,50 %; -2,65 %], p-Wert = 0,016) (Tabelle 4-44). Der Effekt ist gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf Triglyzerid-Werte (< Median, ≥ Median (152,0 mg/dl)) wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wert von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Triglyzeride zu Studienbeginn (< Median): adj. MDW -15,51 %, 95 %-KI [-26,55 %; -4,47 %], p-Wert = 0,007; Triglyzeride zu Studienbeginn (≥ Median): adj. MDW -25,95 %, 95 %-KI [-37,95 %; -13,94 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-44). Ein konsistentes Ergebnis lieferte die Kategorisierung der Subgruppen in Triglyzeride zu Studienbeginn < 200 mg/dl und ≥ 200 mg/dl (Triglyzeride zu Studienbeginn (< 200 mg/dl): adj. MDW -15,74 %, 95 %-KI [-24,42 %; -7,05 %], p-Wert < 0,001; Triglyzeride zu Studienbeginn (≥ 200 mg/dl): adj. MDW -30,48 %, 95 %-KI [-47,84 %; -13,11 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-44). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das Vorliegen einer 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 -16,16 %, 95 %-KI [-24,23 %; -8,09 %], p-Wert < 0,001; Hypertonie (nein): adj. MWD -32,09 %, 95 %-KI [-52,17 %; -12,01 %], p-Wert = 0,002) (Tabelle 4-44). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Hinsichtlich des 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 -17,69 %, 95 %-KI [-34,55 %; -0,82 %], p-Wert = 0,041; Glukose-Intoleranz-Status (MS): adj. MWD -29,56 %, 95 %-KI [-43,75 %; -15,38 %], p-Wert < 0,001; Glukose-Intoleranz-Status (Keines von beidem): adj. MWD -11,41 %, 95 %-KI [-24,32 %; 1,50 %], p-Wert = 0,082) (Tabelle 4-44). Die Effekte sind gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppen T2DM und MS 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 Ezetimib erreicht (frühzeitige KHK (ja): adj. MWD -6,27 %, 95 %-KI [-20,15 %; 7,61 %], p-Wert = 0,37; frühzeitige KHK (nein): adj. MWD -26,85 %,

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

95 %-KI [-37,48 %; -16,22 %], p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-44). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, jedoch nur für die Subgruppe ohne frühzeitige KHK statistisch signifikant.

Im Hinblick auf Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn (< 2): adj. MWD -33,99 %, 95 %-KI [-48,12 %; -19,86 %], p-Wert < 0,001; Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn (≥ 2): adj. MWD -12,28 %, 95 %-KI [-22,07 %; -2,49 %], p-Wert = 0,015) (Tabelle 4-44). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse in beiden Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf die lipidsenkende Basistherapie wurde eine höhere Senkung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf für die Subgruppen Behandlung mit Statinen und Behandlung ohne Statine durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (lipidsenkende Basistherapie (Statine): adj. MWD -24,68 %, 95 %-KI [-41,57 %; -7,79 %], p-Wert = 0,006; lipidsenkende Basistherapie (Nicht-Statine): adj. MWD -26,36 %, 95 %-KI [-38,40 %; -14,32 %], p-Wert < 0,001; lipidsenkende Basistherapie (Keine): adj. MWD 2,25 %, 95 %-KI [-10,25 %; 14,75 %], p-Wert = 0,71) (Tabelle 4-44). Die Effektschätzer sind für die Subgruppen Behandlung mit Statinen und Behandlung ohne Statine gleichgerichtet und statistisch signifikant. Bei Patienten ohne lipidsenkende Therapie ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder einem Beleg auf Interaktion sind für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf gleichgerichtet, sodass -keine zufallsbedingte Interaktion vorausgesetzt- nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE

Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE von Studienbeginn bis Wochen zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,652
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,361
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,856

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl	p = 0,430
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 0,669
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,383
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 0,671
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,383
Hypertonie	ja, nein	p = 0,681
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,546
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,347
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 = 0,559
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,371
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 0,543
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 0,666
Quelle: Amgen Inc 2015		
<p>BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9</p> <p>a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet.</p> <p>c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin</p> <p>d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).</p>		

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE“ ergaben sich für keine der Subgruppen Hinweise oder Belege für eine Interaktion mit der Behandlung. Auf eine Ergebnisdarstellung wird daher verzichtet.

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

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von diabetesbezogenen UE

Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von diabetesbezogenen UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
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	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 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
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	nicht berechenbar
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
Quelle: Amgen Inc 2015		
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet. c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von diabetesbezogenen UE“ konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Evolocumab bei keinem der Patienten diabetesbezogene UE auftraten. Auf eine Ergebnisdarstellung wird daher verzichtet.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Hepatitis C bezogenen Ereignisse

In der GAUSS-2-Studie traten keine Hepatitis C bezogenen Ereignisse auf. Daher wird auf eine Darstellung von Ergebnissen zu Subgruppeninteraktionen verzichtet.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen

Tabelle 4-47: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 1,000
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,435
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,518
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 0,254
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,432
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl	p = 0,150
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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Hypertonie	ja, nein	p = 0,423
Raucherstatus	ja, nein	p = 0,197
Frühzeitige KHK in der familiären Krankengeschichte	ja, nein	p = 0,430
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 = 0,121
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 1,000
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 1,000
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 1,000
Quelle: Amgen Inc 2015		
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet. c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).		

Für den Endpunkt „Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen“ von Studienbeginn bis Woche zwölf ergaben sich drei Hinweise auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und den Subgruppen Raucherstatus, Glukose-Intoleranz-Status und LDL-C beim Screening. Belege für eine Interaktion mit der Behandlung konnten nicht festgestellt werden.

Die Hinweise auf eine Interaktion werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab vs. Ezetimib													
	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]	p-Wert ^a
GAUSS-2 (20110116)														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Raucherstatus														
Ja	5	1 (20,0)	9	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	20,0*	17,9	[-55,1; 15,1]	0,357
Nein	43	1 (2,3)	81	8 (9,9)	4,60	1,08	[0,56; 38,09]	4,25	1,04	[0,55; 32,85]	7,6*	4,0	[-0,4; 15,5]	0,161
Glukose-Intoleranz-Status														
T2DM	11	1 (9,1)	16	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-9,1*	8,7	[-26,1; 7,9]	0,407
MS	20	1 (5,0)	36	3 (8,3)	1,73	1,19	[0,17; 17,80]	1,67	1,12	[0,19; 14,98]	3,3*	6,7	[-9,8; 16,5]	1,000
Keines von beiden	17	0 (0,0)	38	5 (13,2)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	13,2*	5,5	[2,4; 23,9]	0,309
LDL-C beim Screening														
< 180 mg/dl	25	2 (8,0)	43	2 (4,7)	0,56	1,03	[0,07; 4,25]	0,58	0,97	[0,09; 3,88]	-3,3*	6,3	[-15,7; 9,0]	0,621
≥ 180 mg/dl	23	0 (0,0)	47	6 (12,8)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	12,8*	4,9	[3,2; 22,3]	0,168
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low density lipoprotein; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 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: p-Wert wurde für jede Subgruppe nach Fisher's exaktem Test berechnet, der Interaktions-p-Wert nach Zelens exaktem Test. b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. * Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Im Hinblick auf den derzeitigen Raucherstatus wurde eine niedrigere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen in der Subgruppe Raucher durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Raucherstatus (ja): ARR -20,0 % (17,9 %), 95 %-KI [-55,1 %; 15,1 %], p-Wert = 0,357; Raucherstatus (nein): RR 4,25 (1,04), 95 %-KI [0,55; 32,85], p-Wert = 0,161) (Tabelle 4-48). Die Effekte bezüglich Raucherstatus waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das Ergebnis in keiner der beiden Subgruppen statistisch signifikant. Eine Effektmodifikation durch den derzeitigen Raucherstatus auf die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitätsereignissen wird aus der Subgruppenanalyse deshalb nicht abgeleitet.

Im Hinblick auf den Glukose-Intoleranz-Status wurde eine niedrigere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen in der Subgruppe T2DM durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (Glukose-Intoleranz-Status (T2DM) ARR -9,1 % (8,7 %), 95 %-KI [-26,1 %; 7,9 %], p-Wert = 0,407; Glukose-Intoleranz-Status (MS: RR 1,67 (1,27), 95 %-KI [0,19; 14,98], p-Wert = 1,000; Glukose-Intoleranz-Status (Keines von beiden): ARR 13,2 % (5,5 %), 95 %-KI [2,4 %; 23,9 %], p-Wert = 0,309) (Tabelle 4-48). Die Effekte bezüglich Glukose-Intoleranz-Status waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das Ergebnis in keiner der Subgruppen statistisch signifikant.

Im Hinblick auf den LDL-C-Wert beim Screening wurde eine niedrigere Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen über zwölf Wochen in der Subgruppe < 180 mg/dl durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib erreicht (LDL-C-Wert beim Screening (< 180 mg/dl): RR 0,58 (0,97), 95 %-KI [0,09; 3,88], p-Wert = 0,621; LDL-C-Wert beim Screening (\geq 180 mg/dl): ARR 12,8 % (4,9 %), 95 %-KI [3,2 %; 22,3 %], p-Wert = 0,168) (Tabelle 4-48). Die Effekte bezüglich des LDL-C-Wertes beim Screening waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das Ergebnis in keiner der Subgruppen statistisch signifikant.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen im Vergleich zwischen Evolocumab und Ezetimib ableiten.

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

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,106
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 = 0,459
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 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 = 0,443
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 = 0,438
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 0,514
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 1,000
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 0,736
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 0,431

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
Quelle: Amgen Inc 2015		
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet. c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).		

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht.

Dieser wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-50: Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]
GAUSS-2 (20110116)														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Geschlecht														
Weiblich	15	0 (0,0)	30	2 (6,7)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	6,7*	4,6	[-2,3; 15,6]	0,545
Männlich	33	5 (15,2)	60	1 (1,7)	0,09	1,12	[0,01; 0,85]	0,11	1,07	[0,01; 0,90]	-13,5*	6,5	[-26,1; -0,8]	0,020
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 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: p-Wert wurde für jede Subgruppe nach Fisher's exaktem Test berechnet, der Interaktions-p-Wert nach Zelens exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.														
* Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Im Hinblick auf das Geschlecht wurde eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von UE an der Einstichstelle in der Subgruppe männliche Patienten bei der Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib gezeigt (Geschlecht (weiblich): ARR 6,7 % (4,6 %), 95 %-KI [-2,3 %; 15,6 %], p-Wert = 0,545; Geschlecht (männlich): ARR -13,5 % (6,5 %), 95 %-KI [-26,1 %; -0,8 %], p-Wert = 0,020) (Tabelle 4-50). Bei männlichen Patienten traten zwar häufiger UE im Evolocumab-Arm auf (Tabelle 4-50), aufgrund der zu geringen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen ist der Unterschied jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Die Effekte bezüglich des Geschlechts waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation des Geschlechts auf die Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von muskelbezogenen UE

In der GAUSS-2-Studie traten keine muskelbezogenen UE auf. Daher wird auf eine Darstellung von Ergebnissen von Subgruppeninteraktionen verzichtet.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
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	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 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

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
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
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	nicht berechenbar
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	nicht berechenbar
Quelle: Amgen Inc 2015		
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet. c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen“ konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Ezetimib 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 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von SUE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
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	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 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
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	nicht berechenbar
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	nicht berechenbar
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	nicht berechenbar

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
Quelle: Amgen Inc 2015		
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet. c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von SUE“ konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Behandlungsarm mit Ezetimib bei keinem der Patienten SUE auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

In der GAUSS-2-Studie traten keine tödlichen SUE auf. Daher wird auf eine Darstellung von Ergebnissen von Subgruppeninteraktionen verzichtet.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
GAUSS-2 (20110116)		
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^a		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,571
Altersgruppen	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	p = 0,185
Ethnische Herkunft	kauasisch, schwarz, andere	p = 1,000
Geografische Region	Nordamerika, Europa, andere	p = 0,360
BMI	< 25 kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	p = 1,000
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,614
LDL-C beim Screening	< 180 mg/dl [4,7 mmol/l], ≥ 180 mg/dl	p = 0,534

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^b für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab vs. Ezetimib
Triglyzeride zu Studienbeginn	< Median ≥ Median	p = 1,000
	< 150 mg/dl, ≥ 150 mg/dl;	p = 0,572
	< 200 mg/dl, ≥ 200 mg/dl	p = 1,000
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,565
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 = 1,000
NCEP-Hochrisiko	ja, nein	nicht berechenbar
Glukose-Intoleranz-Status	T2DM, MS, keines von beiden	p = 0,779
Statineinnahme zu Studienbeginn	ja, nein	p = 0,479
Lipidsenkende Basistherapie	Statintherapie ^c , lipidsenkende Therapie ohne Statine ^d , keines von beiden	p = 0,750
Statinunverträglichkeit	zwei Statine, drei oder mehr Statine	p = 1,000
Quelle: Amgen Inc 2015		
BMI: Body Mass Index; C: Cholesterin; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low density lipoprotein; NCEP: National Cholesterol Education Program; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 a: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. b: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelens exaktem Test berechnet. c: Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin d: Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin, Colestipol), Fibrate (Fenofibrat), Nikotinsäure-/derivate (Nikotinsäure), andere lipidsenkende Therapien (Fischöl, Lecithin, Omega-3-Säure-Ethylester, Pelago, Phytosterole Nos, Sitosterol).		

Für die Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE“ ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen.

Dieser wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-54: Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]	
GAUSS-2 (20110116)														
Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population^b														
Alter														
Alter < 65 Jahre	24	2 (8,3)	40	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-8,3*	5,6	[-19,4; 2,7]	0,137
Alter ≥ 65 Jahre	24	4 (16,7)	50	9 (18,0)	1,10	0,66	[0,30; 4,00]	1,08	0,55	[0,37; 3,16]	1,3*	9,3	[-17,0; 19,7]	1,000
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Pt Est: Punktschätzer (engl. point estimate); SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 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: p-Wert wurde für jede Subgruppe nach Fishers exaktem Test berechnet, der Interaktions-p-Wert nach Zelens exaktem Test.														
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.														
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab gegen Ezetimib wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.														

Im Hinblick auf die Altersgruppe brachen weniger Patienten während der zwölf wöchigen Studiendauer in der Subgruppe < 65 Jahre durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib die Therapie ab (Alter (< 65 Jahre): ARR -8,3 % (5,6 %), 95 %-KI [-19,4 %; 2,7 %], p-Wert = 0,137; Alter \geq 65 Jahre: ARR 1,3 % (9,3 %), 95 %-KI [-17,0 %; 19,7 %], p-Wert = 1,000) (Tabelle 4-54). Die Effekte bezüglich Altersgruppe waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das Ergebnis in keiner der Subgruppen statistisch signifikant.

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 von Evolocumab 140 mg q2w oder 420 mg qm in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär), bei denen eine Diät zur Lipidstoffwechselkontrolle nicht ausreicht und eine Statinunverträglichkeit vorliegt, basierend auf den Daten der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, aktivkontrollierten Phase III Studie GAUSS-2, im Vergleich zu der bestehenden lipidsenkenden Therapie (z. B. mit Ezetimib) oder der nicht-medikamentösen Apherese bei therapierefraktären Patienten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie GAUSS-2 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.

Veränderung des LDL-C-Wertes

Von Studienbeginn bis Woche zwölf resultierte die Therapie mit Evolocumab in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes bei Hochrisikopatienten mit Statinunverträglichkeit im Vergleich zu Ezetimib (adj. MWD -37,91 %, 95 %-KI [-42,93 %; -32,88 %], p-Wert < 0,001). Die statistisch signifikante prozentuale Senkung des LDL-C-Wertes wurde von der Responder-Analyse mit Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl [1,8 mmol/l] und LDL-C-Wert < 100 mg/dl [2,6 mmol/l] nach zwölf Wochen bestätigt. Der Zielwert LDL-C < 70 mg/dl [1,8 mmol/l] wurde von keinem Patienten im Ezetimib-Arm erreicht (ARR 46,7 % (5,3 %), 95 %-KI [36,4 %; 57,0 %], p-Wert < 0,001). Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der Zielwerterreichung von LDL-C < 100 mg/dl (RR 16,53 (0,70), 95 %-KI [4,23; 64,66], p-Wert < 0,001). Eine Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Ergebnisse zwischen der Hochrisikopatientenpopulation nach der Definition des Framingham- und des PROCAM-Scores zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes zeigte keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen. Gleiches ergab sich bei Betrachtung

der Auswertungen der gesamten Studienpopulation, bei der sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede zeigten.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder einem Beleg auf Interaktion sind für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ sowie für die Responder-Analyse „Anteil Patienten mit Zielwerterreichung LDL-C < 100 mg/dl“ gleichgerichtet, sodass - keine zufallsbedingte Interaktion vorausgesetzt - nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Für die Responder-Analyse „Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl“ nach zwölf Wochen lag für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Veränderung des Lp(a)-Wertes

Die Therapie mit Evolocumab als Monotherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes bei Hochrisikopatienten mit Statinunverträglichkeit im Vergleich zu Ezetimib (adj. MWD -20,59 %, 95 %-KI [-28,90 %; -12,27 %], p-Wert < 0,001) von Studienbeginn bis Woche zwölf. Im Vergleich zwischen den Auswertungen der Hochrisiko-Populationen mittels Framingham- und PROCAM-Score sowie bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ergaben sich keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder einem Beleg auf Interaktion sind für den Endpunkt „Veränderung des Lp(a)-Wertes“ gleichgerichtet, so dass - keine zufallsbedingte Interaktion vorausgesetzt - nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate der UE war bei der Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Behandlung mit Ezetimib leicht, aber statistisch nicht signifikant geringer (RR 0,92 (0,10), 95 %-KI [0,75; 1,13], p-Wert = 0,547). Die Inzidenz von diabetesbezogenen UE lag im Evolocumab-Arm geringfügig und nicht signifikant höher als im Ezetimib-Arm (ARR -2,1 % (2,1 %), 95 %-KI [-6,1 %; 2,0 %], p-Wert = 0,348). Die Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen lag im Evolocumab-Arm geringfügig und nicht signifikant höher als im Ezetimib-Arm (RR 2,13 (0,77), 95 %-KI [0,47; 9,65], p-Wert = 0,494). Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle lag im Evolocumab-Arm geringfügig und nicht signifikant niedriger als im Ezetimib-Arm (RR 0,32 (0,71), 95 %-KI [0,08; 1,28], p-Wert = 0,296). Die Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen lag im Evolocumab-Arm geringfügig und nicht signifikant höher als im Ezetimib-Arm (ARR 2,2 % (1,6 %), 95 %-KI [-0,8 %; 5,3 %], p-Wert = 0,543). Hepatitis C bezogene Ereignisse und muskelbezogene UE traten bei keinem der Patienten auf. Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von UE und der Inzidenz von anderen AESI bei Hochrisikopatienten auf Basis des Framingham-Scores sind konsistent mit den Ergebnissen bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation.

Für die Subgruppenanalysen zu UE lagen lediglich für die Endpunkte „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ und „Inzidenz von unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen“ Hinweise auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen vor. Die Ergebnisse für unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse waren in den Subgruppen jedoch

nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse für UE an der Einstichstelle waren für das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen gleichgerichtet. Belege für eine Interaktion lagen bei den unerwünschten Ereignissen für keine der Subgruppen vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate von SUE war im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Ezetimib-Arm leicht, aber statistisch nicht signifikant erhöht (ARR 4,4 % (2,2 %), 95 %-KI [0,2 %; 8,7 %], p-Wert = 0,298). Tödliche UE traten bei keinem der Patienten auf. Zusammenfassend ergeben sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen Evolocumab und Ezetimib.

Bei Betrachtung der Auswertungen zur Gesamtpopulation trat bei 2,9 % der Patienten aus dem Evolocumab-Arm und bei 3,9 % der Patienten aus dem Ezetimib-Arm ein SUE auf. Die Gesamtrate von SUE war im Evolocumab-Arm im Vergleich zum Ezetimib-Arm statistisch nicht signifikant niedriger (RR 0,75 (0,63), 95 %-KI [0,22; 2,59], p-Wert = 0,736).

Für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE lag für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Die Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE lag im Evolocumab-Arm geringfügig und nicht signifikant höher als im Ezetimib-Arm (RR 0,80 (0,50), 95 %-KI [0,30; 2,11], p-Wert = 0,775).

Für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE an der Einstichstelle ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre). Die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, wodurch keine Effektmodifikation abgeleitet werden kann.

Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE bei Hochrisikopatienten auf Basis des Framingham-Scores sind konsistent mit den Ergebnissen bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte von Evolocumab über die Subgruppen hinweg beobachtet werden. Bei den Interaktionstests für Subgruppeneffekte konnten für keinen Endpunkt Effektmodifikatoren identifiziert werden, für welche sich zugleich ein Beleg oder Hinweis (Interaktions p-Wert < 0,05 bzw. < 0,2) auf eine Effektmodifikation ableiten ließ. Es wurden weniger Belege und Hinweise auf Interaktion entdeckt als durch reinen Zufall erwartet worden wären. Die Unterschiede in den Subgruppen sind daher als zufällig anzusehen und werden nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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.

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

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 verwendet.

4.3.2.2 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 4-60: 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 verwendet.

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 4-61: 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 4-62: 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 verwendet.

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 verwendet.

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 verwendet.

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 4-63: 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.

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

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, 0 und 0) 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 B präsentierte GAUSS-2-Studie stellt einen direkten Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT Ezetimib bei Hochrisikopatienten (Risiko > 20 % für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre oder Sekundärprävention) mit Hypercholesterinämie und Statinunverträglichkeit dar. Bei dieser Studie handelt es sich um eine qualitativ hochwertige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Phase III Studie. Nach der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die GAUSS-2-Studie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2014).

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung mit Evolocumab und Ezetimib verblindet, so dass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Gruppen sichergestellt war. Zur

Aufrechterhaltung der Verblindung wurde die Studie im double-dummy-Design durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung stratifiziert.

Die Identifikation der Hochrisiko-Zielpopulation in der Primärprävention in der benannten Studie erfolgte auf Basis der Risikofaktoren des Framingham-Scores (> 20 % kardiovaskuläres Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre). Patienten in der Sekundärprävention waren per se der Hochrisiko-Gruppe 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 Zielpopulation, Primärpräventionspatienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre > 20 % oder Sekundärprävention, durchgeführt. Die Ergebnisse auf Basis des PROCAM- und des Framingham-Scores wurden gegenübergestellt und verglichen. Im Endeffekt konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Auswertungen der Hochrisiko-Populationen 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“ nach zwölf Wochen war a priori für die Studie definiert. Der Wert entspricht der aktuellen europäischen ESC / EAS-Leitlinie für eine kardiovaskuläre Hochrisiko-Population (Reiner et al. 2011). Post hoc erfolgte zusätzlich die Responder-Analyse „Anteil der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl“ nach zwölf Wochen, um eine Übereinstimmung mit den Empfehlungen der deutschen Therapieleitlinien zu Fettstoffwechselstörungen der AkdÄ zu gewährleisten (AkdÄ 2012).

Für alle Endpunkte sind die angewendeten statistischen Methoden adäquat mit konsequenter Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgt. Es wurden keine Aspekte einer möglichen Verzerrung identifiziert. Daher 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). Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patienten mit partieller oder kompletter Statintoleranz in der Regel deutlich erhöhte LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn aufweisen, da in dieser Population die stärkste Säule der LDL-C Senkung entweder vollständig oder partiell, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur individuellen Auftitration der Statintherapie, wegbriecht. Eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte wurde umgesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Aufgrund des sehr hochwertigen und adäquaten Studiendesigns der GAUSS-2-Studie sowie der dargestellten Studienergebnisse lässt sich 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 gewertet.

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 die AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Kategorisierung aus der Verfahrensordnung des G-BA verwendet (G-BA 2014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum vorliegenden Zusatznutzen für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des direkten Vergleichs zwischen Evolocumab und der ZVT andere Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch 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 4-64: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in der Monotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib
Veränderung des LDL-C-Wertes		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -37,91 [-42,93; -32,88], p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. 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 beträchtlich einzustufen. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse der FOURIER-Studie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht. Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus dem stark ausgeprägten, deutlich signifikanten und konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: ARR: -46,7 [-57,0; -36,4], p-Wert < 0,001 OR und RR sind nicht berechenbar. Kein Patient unter Ezetimib erreichte den LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl	
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 16,53 [4,23; 64,66] p-Wert < 0,001 OR und ARR sind konsistent zum RR.	
Veränderung des Lp(a)-Wertes		
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -20,59 [-28,90; -12,27], p-Wert < 0,001	Ein Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar .
UE		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,92 [0,75; 1,13] p-Wert = 0,547 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: diabetesbezogene UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: 2,1 [-2,0; 6,1], p-Wert = 0,348 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: Hepatitis C bezogene Ereignisse	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in der Monotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib
Anteil der Patienten mit AESI: Hypersensitivitätsereignisse	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 2,13 [0,47; 9,65] p-Wert = 0,494 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: UE an der Einstichstelle	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,32 [0,08; 1,28] p-Wert = 0,126 OR und ARR sind konsistent zum RR.	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: Transaminaserhöhungen und Leberfunktionsstörungen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: -2,2 [-5,3; 0,8], p-Wert = 0,543 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
SUE		
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: -4,4 [-8,7; -0,2], p-Wert = 0,298 OR und RR sind nicht berechenbar.	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 Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Therapieabbruch aufgrund von UE		
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,80 [0,30; 2,11] p-Wert = 0,775 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
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		

Für Hypercholesterinämie-Patienten mit Statinunverträglichkeit oder Kontraindikation gibt es einen hohen Bedarf an Behandlungsoptionen für eine effektivere Lipidsenkung, ohne gleichzeitige Erhöhung der Schadenswahrscheinlichkeit bzw. unerwünschter Ereignisse, die das Absetzen der lipidsenkenden Therapie prädisponieren könnten. Die im Fall der Statinunverträglichkeit häufig praktizierte Dosisreduktion oder auch die intermittierende Gabe eines Statins, entgegen der Fachinformation, sind mit einer geringeren Senkung der LDL-C-Konzentration und demzufolge mit einem daraus resultierenden höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert. Bei intermittierender Gabe wird eine um 10 - 18 % niedrigere LDL-C-Senkung gegenüber der täglichen (konformen) Einnahme erreicht. Geschätzte 15 % der Patienten mit nachgewiesener Statinunverträglichkeit und/oder Kontraindikation erhalten keine lipidsenkende Therapie und bei den Patienten unter Ezetimib Mono- oder Kombinationstherapie werden nach Ansicht von Experten weniger als die Hälfte zufriedenstellend therapiert (siehe Kapitel 3.2.2 in Modul 3B). Gemäß den für Deutschland gültigen Leitlinien sind für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten LDL-C-Zielwerte von < 100 mg/dl bzw. < 80 mg/dl zu erzielen (AkdÄ 2012). Die Erreichung dieser therapeutischen Ziele wurde für Evolocumab in der methodisch sehr hochwertigen GAUSS-2-Studie im Verhältnis zur ZVT andere Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch 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 Senkung der LDL-C- sowie Lp(a)-Konzentration.

Für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ konnte in allen drei Auswertungen unter Evolocumab eine statistisch signifikante, patientenrelevante LDL-C-Senkung hohen Ausmaßes im Vergleich zu Ezetimib gezeigt werden. Die MWD betrug für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn -37,91 (95-% KI [-42,93; -32,88], p-Wert < 0,001). Die Senkung war so hoch, dass ein erheblich größerer Anteil der Patienten die Zielwerte von LDL-C < 100 mg/dl (RR: 16,53 (0,70), 95 %-KI [4,23; 64,66]) und < 70 mg/dl (ARR -46,7 95 %-KI [-57,0; -36,4], p-Wert < 0,001) erreichen konnten. Besonders deutlich fällt auf, dass unter Ezetimib kein Patient den Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl erreichte.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ im Vergleich zu Studienbeginn konnte unter Evolocumab eine statistisch signifikant höhere Senkung mit einer MWD von -20,59 (95 %-KI [-28,90; -12,27], p-Wert < 0,001) erreicht werden. Festzuhalten ist, dass diese statistisch signifikante Senkung des unabhängigen Risikofaktors Lp(a) ein vorteilhafter Zusatzeffekt im Hinblick auf Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse darstellt,

den keine andere medikamentöse Therapieoption in diesem Ausmaß bietet. Daher kann ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 beträchtlichen 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, 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 Ezetimibbehandlung.

Für den Endpunkt „Gesamtrate der UE“ ergab sich ein RR von 0,92 (95 %-KI [0,75; 1,13]). Auf Basis der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes und des Ausmaß des Effektes lässt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden für Evolocumab aus der Gesamtrate an UE gegenüber der ZVT ableiten.

Hinsichtlich der AESI kam es in beiden Vergleichsgruppen zu keinen klinisch relevanten Unterschieden in der Inzidenz von Ereignissen. Die ARR für diabetesbezogene UE betrug 2,1 (95 %-KI [-2,0; 6,1], p-Wert = 0,348). Auch die Ereignisrate für Hypersensitivitäts-Ereignisse war in beiden Studienarmen vergleichbar. Das RR betrug 2,13 (95 %-KI [0,47; 9,65]). Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit UE an der Einstichstelle ergab sich ein RR von 0,32 (95 %-KI [0,08; 1,28]) und für den Anteil der Patienten mit Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen ergab sich eine ARR von -2,2 (95 %-KI [-5,3; 0,8]). Für die Endpunkte Hepatitis C bezogene Ereignisse und muskelbezogene UE 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 für Evolocumab gegenüber der ZVT ableiten.

Der Anteil der Patienten mit SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte im direkten Vergleich keine relevanten Unterschiede (ARR: -4,4; 95 %-KI [-8,7; -0,2], p-Wert = 0,298 bzw. RR: 0,80; 95 %-KI [0,30; 2,11]).

Verlängerung des Überlebens

Die Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf der unter den SUE subsummierten tödlichen UE. Bei der Erkrankung Hypercholesterinämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, bei deren Therapie das Hauptziel nicht die Verlängerung des Überlebens, sondern die Prävention und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen ist, was

durch eine starke LDL-C-Senkung in den empfohlenen Zielwertbereich unterstützt 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 weder ein Zusatznutzen noch ein größerer Schaden unter Evolocumab ableiten.

Verbesserung der Lebensqualität

In der vorliegenden klinischen Studie wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben, so dass der Zusatznutzen von Evolocumab bezüglich einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität nicht bewertet werden kann.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Evolocumab ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Verhältnis zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, auf Basis der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“. Aufgrund der Größe und der hohen methodischen Güte der GAUSS-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 **beträchtlich** einzustufen, da eine im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Gemäß den dargestellten LDL-C-Werten zu Studienbeginn zeigt sich, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten mindestens eine Absolutdifferenz von 124 mg/dl zu dem in den EAS / ESC-Leitlinien empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl aufweisen. Eine derartige Differenz birgt zum einen ein deutliches Risiko der weiteren Progression der Atherosklerose und impliziert zudem indirekt, dass keine der derzeit verfügbaren Zweitlinientherapien in der Lage ist, LDL-C-Werte gemäß medizinischer Leitlinie adäquat zu senken. Die fehlende LDL-C-Zielwerterreichung ist für Statin-intolerante Patienten 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 **beträchtliche** 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 zeigen einen klaren Trend zugunsten von Evolocumab. Hier konnte in einer exploratorischen post hoc-Analyse gezeigt werden, dass es durch Evolocumab als Ergänzung zur lipidsenkenden SoC im Vergleich zur lipidsenkenden SoC allein 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-Therapie) 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 andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, nicht unterlegen ist und es somit keinen Hinweis auf einen größeren Schaden gibt. Im Kontext der Ergebnisse für den Endpunkt AESI ist für Patienten mit Statinunverträglichkeit besonders relevant, dass es keine Aggravation von statinassoziierten Nebenwirkungen gab, die durch die AESI abgebildet werden. Dies ist im klinischen Versorgungsalltag von beträchtlicher Bedeutung und stellt einen zusätzlichen Nutzenaspekt dar. Für die Kategorie „Verlängerung des Überlebens“ konnte kein Zusatznutzen von Evolocumab im Verhältnis zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, nachgewiesen werden, da in keinem Studienarm ein Todesfall zu verzeichnen war. Die Kategorie „Verbesserung der Lebensqualität“ ist nicht besetzt, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung Hypercholesterinämie einer Behandlung im Kontext einer Statinunverträglichkeit bedürfen, wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg. Auch wenn Unterschiede bei einzelnen Subgruppen zu verzeichnen waren, so bleibt aufgrund der hohen Anzahl von 252 Interaktionstests (14 Endpunkte und 18 Subgruppen) eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse. Bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p = 0,05$) ist bei 252 Interaktionstest mit 13 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Aus den Subgruppenanalysen lässt sich daher kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Evolocumab im Vergleich zur ZVT Ezetimib profitieren.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf Interaktion waren in Bezug auf den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ nach zwölf Wochen 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 Ezetimib ableiten. Dies gilt ebenso für die meisten weiteren Interaktionstests. Für den Endpunkt „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ und dem Subgruppenmerkmal Geschlecht liegt ein Hinweis auf eine Interaktion mit einem nicht gleichgerichteten Ergebnis vor, die mit einem erhöhtem Risiko unter Ezetimib für das Subgruppenmerkmal männliches Geschlecht einhergeht (RR: 0,11;

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

95 %-KI [0,01; 0,09]). Da es sich bei der Injektion im Ezetimib-Arm der Studie um die Placeboinjektion des double-dummy-Designs handelt, lässt sich keine medizinische Rationale finden, so dass man von einem Zufallsbefund ausgehen kann.

Unterschiede zwischen den Subgruppen werden ausschließlich als zufällig angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab im Verhältnis zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, in der Behandlung der Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Gesamte Zielpopulation für die ZVT andere Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer 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 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	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.

Da direkte Evidenz durch die Head-to-head Studie GAUSS-2 vorliegt, 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 wurden keine nicht-randomisierte Studie oder weitere Untersuchungen als Evidenz herangezogen.

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 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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.

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.

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.

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).

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.

Tabelle 4-66: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen
GAUSS-2 (20110116)	(Amgen Inc 2014)	(Clinicaltrials.gov 2013b) (PharmNet.Bund 2012) (WHO ICTRP 2012) (WHO ICTRP 2013)	(Cho et al. 2014) (Stroes et al. 2014)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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. 2015. *Summary of Product Characteristics*. Data on file.
5. Amgen GmbH 2015a. *Anonymisierte real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyser zu Begleitdiagnosen bei Hypercholesterinämie*. Data on file.
6. Amgen GmbH 2015b. *Modellhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland*. Data on file.
7. 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.
8. Amgen Inc 2014. *Studienbericht zu Studie 20110116 (GAUSS-2)*. Data on file.
9. Amgen Inc 2015. *Amgen 2015 zusätzliche Analysen B*. Data on file.
10. 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.
11. 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.

12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage.* Triple MPR Group GmbH, Bonn.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cannon C. P., Giugliano R. P., McCagg A., Pelland C., Murphy S. A. und May E. B. 2014. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial.* Verfügbar unter: http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf, abgerufen am: 08.12.2014.
29. 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.
30. 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.
31. Charité-Stoffwechszentrum 2015. *Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel: Lipoprotein (a).* Verfügbar unter: http://lipidambulanz.charite.de/klinik/informationen_fuer_ueberweisende_aerzte/theoretische_grundlagen, abgerufen am: 13.03.2015.
32. Cho L., Rocco M., Colquhoun D. et al. 2014. *Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy.* Clinical Cardiology 37 (3), S. 131–139.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Clinicaltrials.gov 2013b. *Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2 (GAUSS-2): 20110116; GAUS-2; NCT01763905*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763905>, abgerufen am: 30.06.2015.
39. 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.
40. 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.
41. Dalton T. A. und Berry R. S. 1992. *Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin*. The American Journal of Medicine 93 (1), S. 10–104.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file*.

56. 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.
57. 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_Verordnungserschraenkungen_2015-03-11.pdf, abgerufen am: 21.04.2015.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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:

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

<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11789-015-0071-3.pdf>, abgerufen am: 12.03.2015.

67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. MacKay D., Hathcock J. und Guarneri E. 2012. *Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects.* Nutrition reviews 70 (6), S. 357–366.
87. Medpace Reference Laboratories 2011. *Standard operating procedures. Measuring Lipoprotein (a). Data on file.*
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.

92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Parhofer K. 2009. *Review of extended-release niacin/laropirant fixed combination in the treatment of mixed dyslipidemia and primary hypercholesterolemia.* Vascular health and risk management 5, S. 901–908.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. PharmNet.Bund 2012. *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 HMGCoA Reductase Inhibitor. GAUSS-2 Goal Achievement after Utilizing an anti- PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects: 20110116; GAUSS-2; EudraCT 2012-001364-30.* Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display-cont#__DEFANCHOR__, abgerufen am: 30.06.2015.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A. et al. 1996. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. N Engl J Med 335 (14), S. 1001–1009.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Shepherd J. 1995. *Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety*. European heart journal 16 (1), S. 5–13.

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. et al. 2014. *Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab*. Journal of the American College of Cardiology 63 (23), S. 2541–2548.
120. Stroes 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.

128. 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.
129. Utermann G. 1989. *The mysteries of lipoprotein (a)*. Science 246 (4932), S. 904–910.
130. 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.
131. WHO ICTRP 2012. *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. GAUSS-2 Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects: 20110116; GAUSS-2; EUCTR2012-001364-30-BE*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001364-30, abgerufen am: 30.06.2015.
132. WHO ICTRP 2013. *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.
133. 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.
134. 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 4-67: 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

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

Tabelle 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-71: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in 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 4-72: 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 4-73: 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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: 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 4-77: 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 4-78: 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 wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen, da alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits beim Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 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 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 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 2012d. *Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study (DESCARTES): 20110109; DESCARTES; NCT01516879*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01516879>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

11. Clinicaltrials.gov 2013a. *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 2013b. *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 2013c. *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 2013d. *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://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

15. Clinicaltrials.gov 2013e. *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 2013f. *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 2013g. *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 2013h. *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 2013i. *LDL-C Assessment w/ PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 (LAPLACE-2): 20110115; LAPLACE-2; NCT01763866*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763866>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

20. Clinicaltrials.gov 2013j. *Reduction of LDLC With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study2 (RUTHERFORD2): 20110117; RUTHERFORD-2; NCT01763918*; . Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763918>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

21. Clinicaltrials.gov 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://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

22. Clinicaltrials.gov 2014b. *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.

23. Clinicaltrials.gov 2014c. *Phase I, 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.

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 Doubleblind, 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...: 20110115; LAPLACE-2; EudraCT 2012-001363-70*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

27. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001398-97, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

28. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012c. *A Doubleblind, Randomized, Placebocontrolled, Multicenter Study to Evaluate Longterm Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects: 20110109; DESCARTES; EudraCT 2011-003827-37*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003827-37, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

29. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012d. *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.

30. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012e. *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.

31. 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.

32. 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.

33. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2014. *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.

34. 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 LDL-C Assessment s/ PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy: 20110115; LAPLACE-2; Eudra CT 2012-001363-70. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display-cont#__DEFANCHOR__, 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 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 Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study: 20110117; RUTHERFORD-2; EudraCT 2012-001365-32. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display-cont#__DEFANCHOR__, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

37. PharmNet.Bund 2012d. *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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. WHO ICTRP 2011b. *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: 20110109; DESCARTES; EUCTR2011-003827-37-CZ.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003827-37-CZ>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

43. WHO ICTRP 2011c. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on 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 2011d. *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 2011e. *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 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; 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 2011g. *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 2011h. *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 2011i. *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 2011j. *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 2011k. *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, 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.

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 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.

Ausschlussgrund: Duplikat.

58. WHO ICTRP 2012g. *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: EUCTR2012-001365-32-ES.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001365-32-ES>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

59. WHO ICTRP 2012h. *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.

60. WHO ICTRP 2012i. *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.

61. WHO ICTRP 2012j. *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.

62. WHO ICTRP 2013a. *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.

63. WHO ICTRP 2013b. *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.

64. WHO ICTRP 2013c. *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: 20110115; LAPLACE-2; NCT01763866.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763866>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

65. 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.

66. 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.

67. WHO ICTRP 2013f. *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: 20110117; RUTHERFORD-2; NCT01763918.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763918>, abgerufen am:
30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

68. WHO ICTRP 2013g. *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.

69. WHO ICTRP 2013h. *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.

70. WHO ICTRP 2013i. *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.

71. WHO ICTRP 2013j. *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.

72. WHO ICTRP 2013k. *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.

73. WHO ICTRP 2013l. *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.

74. 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 Evolocumab (Repatha®)*

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.

75. 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.

76. 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.

77. WHO ICTRP 2014d. *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.

78. WHO ICTRP 2014e. *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.

79. WHO ICTRP 2015. *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.

- Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche1. 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.

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.

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*

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

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 Lymphoma (NHL), Hodgkin's Disease (HD) or Multiple Myeloma (MM) - Safety Study in a General Autologous Transplant Population: 2008-000689-21.* Verfügbar unter:

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

<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 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 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*. 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.

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 4-79 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 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GAUSS-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase III Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab gegenüber Ezetimib über eine Studiendauer von zwölf Wochen bei Patienten mit Hypercholesterinämie, die mindestens zwei Statine nicht vertragen haben und somit eine Statinunverträglichkeit aufwiesen.</p> <p>Primäres Ziel war der Nachweis der Wirksamkeit von Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg qm sc) gegenüber Ezetimib hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf bei Patienten mit Statinunverträglichkeit.</p> <p><i>Statistische Hypothesen (pro Dosierungsfrequenz q2w, qm)</i></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 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 im LDL-C-Wert zwischen Evolocumab und Ezetimib.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, Ezetimib-kontrollierte, multizentrische double-dummy Parallelgruppen-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 (Evolocumab 140 mg q2w sc und Placebo qd po vs. Evolocumab 420 mg qm sc und Placebo qd po vs. Placebo q2w sc und Ezetimib 10 mg qd po vs. Placebo qm sc und Ezetimib 10 mg qd po).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es drei Protokollanpassungen und eine Änderung 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 • Definition der Statinunverträglichkeit wurde intensiviert, von einer fehlgeschlagenen Therapie mit einem Statin auf mindestens zwei erfolglose Statinversuche • Einführung eines Schwangerschaftstests über Urintestung am ersten Tag, in Woche vier und Woche acht für gebärfähige Frauen • Durchführung unwesentlicher Veränderungen der LDL-C-Einschlussgrenzen im Einklang mit den National Cholesterol Education Program (NCEP)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ATPIII Risikokategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer neuen Evolocumab-Formulierung und von Fertipens, 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 • Hinzufügen von Anforderungen zur Berichterstattung von Produkt-/ Applikationsbeschwerden • zur Verfügungstellung einer Anweisung bei versäumten Einnahmen von Ezetimib • Hinzufügen eines Warn-Schwellenwertes für erhöhte Triglyceridspiegel • Patienten mit einer vorangegangenen HCV-Infektion mussten zum HCV Antikörper-Testverfahren und bei positivem Befund zur Bestimmung der Viruslast • Sicherheitsanalysen zu applikationsbezogenen unerwünschten Ereignissen und ein Formular für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden ergänzt <p>Änderung des statistischen Analyseplans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der SCORE-Kategorien für den Studienbeginn • Glukose-Intoleranz-Status wurde als Kovariate zu Studienbeginn und Europa als Regionskovariate ergänzt • Hinzufügen der Berechnung der Differenzen der Modell-Schätzern zwischen Evolocumab qm und q2w mit den jeweiligen Konfidenzintervallen und für jeden Lipidparameter • Sicherheitsanalyse von protokollspezifischen Ereignissen von indikationsspezifischem Interesse (diabetesbezogene, muskelbezogene, leberbezogene unerwünschte Ereignisse, Reaktionen an der Einstichstelle, Hypersensitivität und allergische Reaktionen, potentielle HCV-Infektionen) • Entfernen der tabellarische Aufstellung wirkstoffbezogener unerwünschter Ereignisse, geordnet nach systemischen Organklassen und bevorzugtem Begriff, wurde aus der Sicherheitsanalyse entfernt • Wiederholung der Analysen zu den co-primären Endpunkten bei Verwendung berechneter LDL-C-Werte • Hinzufügen der Analyse berechneter LDL-C-Werte je geplanter Visite und Behandlungsgruppe • Hinzufügen des Vergleichs der LDL-C-Werte in Woche acht (Anwendung zu Hause) und Woche zwölf (Anwendung in Klinik) • Hinzufügen von Analysen des Monotherapie-Analyse-Sets durch Verwendung aktueller Strata aus dem eCRF anstelle der IVRS-Strata • Hinzufügen der Zusammenfassung unerwünschter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse je nach Anzahl der vorher erhaltenen Statine</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 Einverständniserklärung • männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 bis ≤ 80 Jahre bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Patienten, die keine oder eine niedrige Statin-Dosis erhielten d.h. folgende Statine in der maximalen wöchentlichen Dosierung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atorvastatin – ≤ 70 mg ○ Simvastatin – ≤ 140 mg ○ Pravastatin – ≤ 140 mg ○ Rosuvastatin – ≤ 35 mg ○ Lovastatin – ≤ 140 mg ○ Fluvastatin – ≤ 280 mg <p>Für Statine, die nicht aufgelistet wurden, galt eine maximale Wochendosis des siebenfachen der kleinstmöglichen Tablettengröße.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die den durch ihre NCEP ATP III Risikokategorie bestätigten LDL-C-Zielwert nicht aufwiesen, sowie Patienten mit folgenden LDL-C-Werten beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-C ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) im nüchternen Zustand für Patienten mit diagnostizierter KHK oder KHK Risiko-äquivalenten Erkrankungen/Faktoren oder ○ LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) im nüchternen Zustand bei Patienten ohne diagnostizierte KHK oder KHK Risiko-äquivalente Erkrankungen/Faktoren oder ○ LDL-C ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) im nüchternen Zustand bei Patienten ohne diagnostizierte KHK oder KHK Risiko-äquivalente Erkrankungen/Faktoren mit einem Risikofaktor ○ LDL-C ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/l) im nüchternen Zustand bei Patienten ohne diagnostizierte KHK oder KHK Risiko-äquivalente Erkrankungen/Faktoren und ohne Risikofaktor • Statinunverträglichkeit des Patienten wurde wie folgt bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Statinunverträglichkeit wird im Folgenden definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg/Woche, Simvastatin ≤ 140 mg/Woche, Pravastatin ≤ 140 mg/Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg/Woche, Lovastatin ≤ 140 mg/Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg/Woche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • lipidsenkende Therapie war vor dem LDL-C-Screening für mindestens vier Wochen stabil, falls zu dieser Zeit eine Statintherapie und/oder Gallensäurebinder und/oder Stanol eingenommen wurden; falls der Patient Ezetimib zum Zeitpunkt des Screenings bekommen hat, musste die Einnahme ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening abgesetzt werden • Triglycerid-Wert im nüchternen Zustand ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) beim Screening <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass, oder Schlaganfall innerhalb von drei Monaten vor 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 (innerhalb von sechs Monaten 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 ≥ 6,5 %) ohne bestehende Diagnose für Diabetes • unkontrollierte Hypertonie definiert als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systolischer/diastolischer Ruhe-Blutdruck > 160/100 mmHg, nach wiederholter Messung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hat innerhalb von sechs Wochen vor dem LDL-C-Screening roten Hefereis, > 200 mg/Tag Nicotinsäure oder andere lipidregulierende Wirkstoffe als Statine oder Ezetimib, Gallensäurebinder, Stanol oder Stanolester, wie z.B. Fibrate, Derivate, eingenommen • 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 Retinoidderivaten 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) beim Screening • 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 innerhalb von drei Monaten vor 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Malignität (ausgenommen nicht Melanom Hautkrebs, Cervixkarzinom in Situ, ductale Carcinoma in situ oder Stadium 1 Prostatakarzinom) innerhalb der letzten fünf Jahre • Studienteilnehmer hat zuvor Evolocumab oder einen anderen PCSK9-Inhibitor als Prüfpräparat eingenommen • bereits bekannte Empfindlichkeit gegenüber den aktiven Wirkstoffen oder ihren Trägerstoffen • 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 Einverständniserklärung zu erteilen oder an allen benötigten Studienvorgängen teilnehmen zu können.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie mit 51 Zentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, China (Hongkong), Kanada, Niederlande, Polen Schweiz, Spanien, 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 Placebo 3,0 ml qm sc, als drei nacheinander folgende Injektionen mittels Fertigpen.</p> <p>Schulung von Patienten und Pflegekräften durch qualifiziertes Studienpersonal, damit die Studienmedikation im häuslichen Umfeld zu Protokoll-definierten Zeitpunkten injiziert werden konnte.</p> <p>Behandlungsdauer mit Studienmedikation: zwölf Wochen</p> <p>Behandlung mit Evolocumab / Placebo oder Placebo / Ezetimib:</p> <p>Evolocumab 140 mg q2w sc, als Injektion mittels Fertigpen, und Placebo, selbstständige Einnahme einer Kapsel po qd</p> <p>oder</p> <p>Evolocumab 420 mg qm sc, , als drei nacheinander folgende Injektionen innerhalb von 30 Minuten mittels Fertigpen, und Placebo, selbstständige Einnahme einer Kapsel po qd</p> <p>oder</p> <p>Placebo 1,0 ml q2w sc, als Injektion mittels Fertigpen, und Ezetimib 10 mg, selbstständige Einnahme einer Kapsel po qd</p> <p>oder</p> <p>Placebo 3,0 ml qm sc, als drei nacheinander folgende Injektionen innerhalb von 30 Minuten mittels Fertigpen, und Ezetimib 10 mg, selbstständige Einnahme einer Kapsel po qd.</p> <p>Zu den Visiten an Tag 1, Woche zwei (q2w), Woche acht (q2w, qm) und Woche zehn (q2w) wurde die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		Studienmedikation im jeweiligen Zentrum verabreicht; zu den Visiten Woche vier (q2w und qm) und Woche sechs (q2w) fand die Verabreichung im häuslichen Umfeld statt.																				
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="770 465 1417 1061"> <thead> <tr> <th data-bbox="770 465 951 510">Nr. der Visite</th> <th data-bbox="951 465 1417 510">Studienwoche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="770 510 951 589">1</td> <td data-bbox="951 510 1417 589">Screening (sechs Wochen vor Studienbeginn)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 589 951 667">2</td> <td data-bbox="951 589 1417 667">Woche 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 667 951 723">3</td> <td data-bbox="951 667 1417 723">Woche 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 723 951 801">4</td> <td data-bbox="951 723 1417 801">Woche 4 (keine Erhebung, da häusliche Administration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 801 951 880">5</td> <td data-bbox="951 801 1417 880">Woche 6 (keine Erhebung, da häusliche Administration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 880 951 925">6</td> <td data-bbox="951 880 1417 925">Woche 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 925 951 969">7</td> <td data-bbox="951 925 1417 969">Woche 10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 969 951 1014">8</td> <td data-bbox="951 969 1417 1014">Woche 12 (Studienende qm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 1014 951 1061">9</td> <td data-bbox="951 1014 1417 1061">Woche 14 (Studienende q2w)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebungszeitpunkte der Hauptzielparameter (co-primäre und co-sekundäre Endpunkte): Die Erhebung der Lipidparameter für die co-primären und die co-sekundären Endpunkte fand zu jeder Visite (ausgenommen Woche vier und sechs) statt. Apolipoprotein A-, Apolipoprotein B- und Lipoprotein(a)-Werte wurden zur Visite eins sowie in Woche zehn und zwölf gemessen.</p> <p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul data-bbox="786 1413 1369 1574" 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; beim Mittel: von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf): Ebene 1:</p> <ul data-bbox="786 1765 1374 2047" style="list-style-type: none"> • Veränderung des LDL-C-Wertes • Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) • prozentuale Veränderung des non-HDL-C-Wertes • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnisses 	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
		<ul style="list-style-type: none"> • 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-Wertes • prozentuale Veränderung des HDL-C-Wertes. <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 ○ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis ○ Gesamtcholesterin ○ Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-Verhältnis ○ Lipoprotein(a) ○ Triglyzeride ○ VLDL-C ○ HDL-C ○ Apolipoprotein 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>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ungebundene Serum-Konzentration 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 • 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 • Transitorische 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>Die Stichprobengröße für diese Studie wurde berechnet, um sicher zu stellen, dass eine ausreichend große Datenbasis zur Sicherheitsbewertung besteht, um eine Zulassung für die Indikationen primäre Hyperlipidämie und gemischte Dyslipidämie zu unterstützen. Um eine Überlegenheit von Evolocumab gegenüber Ezetimib mit einem Signifikanzniveau von 0,05 hinsichtlich der co-primären Endpunkte zu zeigen, wurde die gesamte Stichprobe auf 300 Patienten (100 Evolocumab q2w, 100 Evolocumab qm, 50 Ezetimib q2w, 50 Ezetimib qm) geschätzt.</p> <p>Angenommen wurde ein wahrer Therapieeffekt von Evolocumab gegenüber Ezetimib 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 eine Power von 98 % auf.</p> <p>Die Fallzahlberechnung erfolgte mithilfe eines 2-seitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 für jeden Test (Evolocumab q2w vs. Ezetimib und Evolocumab qm vs. Ezetimib), eines abgeschwächten Behandlungseffekts hinsichtlich der LDL-C-Reduktion von 16,5 % und einer abgeschwächten Standardabweichung von 23 %. Damit</p>

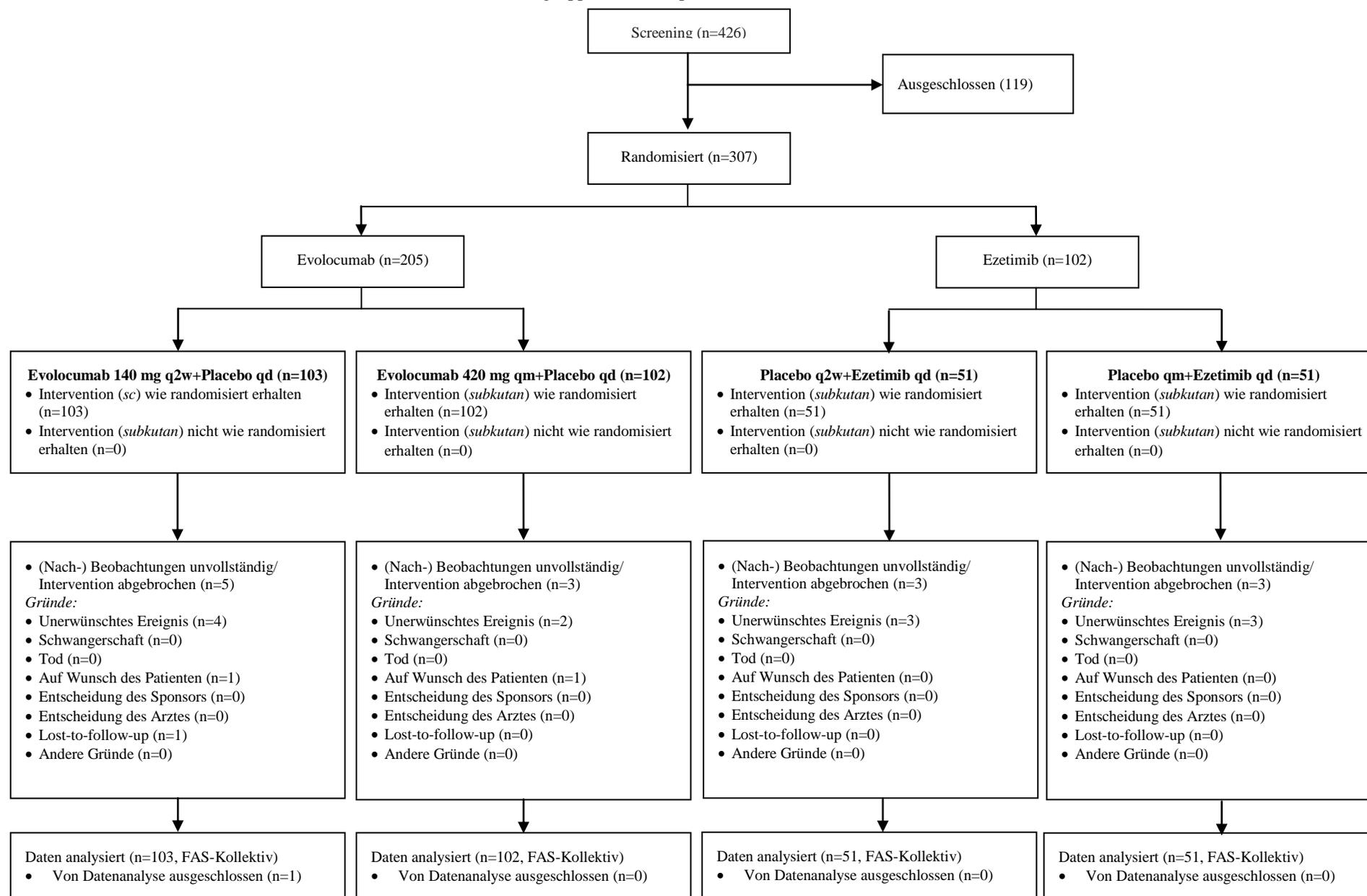
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hatte die geplante Stichprobe eine Power von mindestens 96 % für das Testen auf Überlegenheit von Evolocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich der co-primären Endpunkte. Da die Teststatistik zwischen den Studiengruppen q2w und qm unabhängig voneinander war, bestand eine mögliche Power von 92 %, um die Überlegenheit beider Evolocumab-Dosierungen gegenüber Ezetimib 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 computergenerierten Randomisierungsplan und ein zentrales Randomisierungssystem IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden entsprechend des Screening LDL-C-Wertes (< 180 mg/dl (4,7 mmol/l); ≥ 180 mg/dl) und der Statineinnahme 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>	<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 Einverständniserklärung wurde eine Identifikationsnummer durch das validierte System IVRS/IWRS zugeteilt. Jeder Patient erhielt nur eine Randomisierungs- bzw. Identifikationsnummer. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Das 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 IVRS / IWRS kontaktierte und einen Patienten anmeldete, mittels einer durch das System erstellten Randomisierungsnummer durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde von Amgen vor Studienbeginn erstellt.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, sodass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Lediglich die Dosishäufigkeit (q2w, qm) war bekannt.</p> <p>Um eine Verblindung zu garantieren, erhielten die Patienten sowohl Evolocumab oder Placebo sc und Ezetimib oder Placebo po durch Verwendung der double-dummy-Technik.</p> <p>Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Das unabhängige Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee, DMC) sowie die unabhängigen Biostatistiker</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		waren nicht verblindet und hatten Zugang zu Patientendaten pro DMC Quartal. Pharmakokinetische Wissenschaftler und Programmierer von Amgen, die die pharmakokinetischen Daten vorbereitet haben, hatten Zugang zu Behandlungszuweisungen und begrenzt zu Patientendaten, waren jedoch vom Evolocumab-Studienteam ausgeschlossen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Erscheinungsbild und die Verpackung sowie die Verabreichung der Evolocumab-Injektion in den Fertigungs- und der Ezetimib-Kapseln 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 (sc oder po) erhielten.</p> <p>Completer-Analysis-Set (CAS): alle FAS Patienten, die die Studienmedikation wie geplant injizierten / einnahmen und für die Werte für die co-primären Endpunkte beobachtet wurden.</p> <p>Monotherapy-Analysis-Set (MAS): alle FAS Patienten, die keine lipidsenkenden Medikamente zu Studienbeginn eingenommen haben.</p> <p>Pharmacokinetic-Analysis-Set: Patienten mit mindestens einem Evolocumab- oder PCSK9-Ergebnis.</p> <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden am FAS vorgenommen. Zusätzlich wurden Wirksamkeitsanalysen am MAS durchgeführt.</p> <p>Primäre Analysen:</p> <p>Zum Vergleich von Evolocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich der co-primären Endpunkte (der prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf und der mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zehn und zwölf) wurde das Repeated measures linear effects-Modell innerhalb jeder 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, es sei denn es wurde anders bestimmt. Hierbei wurden ermittelte LDL-C-Werte eingebaut, es sei denn, die ermittelten LDL-C-Werte waren < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) oder Triglyzeride waren > 400 mg/dl (4,5 mmol/l). In diesem Fall wurden ultrazentrifugierte LDL-C-Werte bestimmt und verwendet.</p> <p>Sekundäre Analysen:</p> <p>Das statistische Modell und das Testen der co-sekundären Endpunkte auf Ebene 1 ähnelten den primären Analysen. Für die response-Analyse wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, adjustiert für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stratifizierungsfaktoren. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen: Subgruppenanalysen wurden für co-primäre Endpunkte für folgende Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C beim Screening (< 180 mg/dl (4,7 mmol/l); ≥ 180 mg/dl) • Statineinnahme zu Studienbeginn (ja; nein) • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • ethnische Herkunft (kaukasisch; schwarz; andere) • geografische Region (Nordamerika; Europa; andere) • LDL-C zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median) • Body Mass Index (< 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 KHK zu Studienbeginn ≥ 2 (ja; nein) • frühzeitige koronare Herzerkrankung in der familiären Erkrankungs-geschichte (ja; nein) • PCSK9-Level 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) • NCEP-Hochrisiko (ja; nein) • lipidregulierende Basisbehandlung (Statineinnahme; lipidregulierende Therapie ohne Statine; keine) • Statinunverträglichkeit (zwei Statine; drei oder mehr Statine) <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 durch 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	<p>Anzahl der Studienteilnehmer: a) Randomisierte Patienten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd: 103 Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd: 102 Placebo q2w + Ezetimib qd: 51 Placebo qm + Ezetimib qd: 51</p> <p>b) Behandelte Patienten (sc und po): Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd: 103 Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd: 101 Placebo q2w + Ezetimib qd: 51 Placebo qm + Ezetimib qd: 51</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden: Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd: 103 (98) Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd: 102 (96) Placebo q2w + Ezetimib qd: 51 (49) Placebo qm + Ezetimib qd: 51 (45)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten 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 23.01.2013 bis 19.11.2013 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde dem Protokoll entsprechend beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. ATPIII: Adult Treatment Panel III; C: Cholesteroll; CAS: Completer-Analysis-Set; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMC: Datenüberwachungs-Komitee (engl. Data Monitoring Committee); FAS: Full-Analysis-Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des Hämoglobins; HCV: Hepatitis C Virus; HDL: High-density lipoprotein; IVRS: Interactive web/voice response system; KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesteroll; NCEP: National Cholesteroll Education Program; NYHA: New York Heart Association; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; po: Orale Einnahme; q4w: Einmal in vier Wochen (engl. once every 4 weeks); qd: Einmal täglich (lat. quaque die); qm: Einmal monatlich (engl. once monthly); SAE: Severe adverse events; sc: Subkutan; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation; VLDL: Very low density lipoprotein</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



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 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GAUSS-2

Studie: GAUSS-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
20110116 (Amgen Inc 2014)	GAUSS-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 das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, sodass 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 Fertigen und der Ezetimib-Kapsel entsprachen exakt dem von Placebo.

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, sodass 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 Fertigen und der Ezetimib-Kapsel 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, aktivkontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte durch Anwendung adäquater Methoden und eine Verblindung der Prüfärzte 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 Prüfärzte 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, sodass 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 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, sodass 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 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, sodass 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, sodass 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 an unerwünschten Ereignissen 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 hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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, sodass 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, sodass 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, sodass 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, sodass 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: Muskelbezogenen 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, sodass 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, sodass 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 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 hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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, sodass 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 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, sodass 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:
