

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha[®])

Amgen GmbH

Modul 4 C

*Patienten mit homozygoter familiärer
Hypercholesterinämie*

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 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik	16
4.2.1 Fragestellung	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	18
4.2.3 Informationsbeschaffung	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	67
4.3.1.3.1.1 Veränderung des LDL-C-Wertes – RCT.....	68
4.3.1.3.1.2 Veränderung des Lp(a)-Wertes – RCT.....	71
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	75
4.3.1.3.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	81

4.3.1.3.1.5	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT	84
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	86
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für Veränderung im LDL-C	88
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)-Wertes	91
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE.....	92
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE	97
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE.....	97
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	100
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	100
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	100
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	100
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	101
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	103
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	103
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	104
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	104
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	104
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	105
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	105
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	106
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	107
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	107
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	107
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	109
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	117
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	117
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	117
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	118
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	118
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	118
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	119

4.7 Referenzliste.....	120
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	132
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	140
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	143
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	144
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	174
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	186

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Altersgruppen zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Herkunft) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungs geschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (UC LDL-C, PCSK9, Lp(a)) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Glukose-Intoleranz-Status) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Standardtherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-16: Operationalisierung der Veränderung des LDL-C-Wertes	68
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-18: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Veränderung des Lp(a)-Wertes.....	71
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Lp(a)-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72

Tabelle 4-21: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-22: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	75
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-24: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-25: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-26: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-27: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	81
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	84
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-31: Übersicht über die Subgruppen in der Studie TESLA	87
Tabelle 4-32: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-33: Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-34: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-35: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-36: Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-37: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	101

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	101
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	102
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	102
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	102
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	104
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	104
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	105
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-48: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten	111
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	117
Tabelle 4-50: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-51: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE ..	133
Tabelle 4-52: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.	134
Tabelle 4-53: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	135
Tabelle 4-54: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	136
Tabelle 4-55: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE ..	136
Tabelle 4-56: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.	137
Tabelle 4-57: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	138
Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	139
Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	140
Tabelle 4-60: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	140
Tabelle 4-61: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	141
Tabelle 4-62: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	141
Tabelle 4-63: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	141
Tabelle 4-64: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	141

Tabelle 4-65: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	142
Tabelle 4-66: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP	142
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TESLA.....	175
Tabelle 4-68: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TESLA.....	187

Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	11
Tabelle 4-B: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation - FAS.....	13
Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlußkriterien.....	19
Tabelle 4-D: Übersicht über die a priori definierten Subgruppen in der Studie TESLA.....	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zusammenhang zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und dem altersgebundenen Auftreten von KHK bei Patienten mit nicht-familiärer und familiärer Hypercholesterinämie.....	31
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit von HoFH Patienten mit und ohne lipidsenkender Therapie (Cox proportional hazards model) Quelle: (Raal et al. 2011)	32
Abbildung 3: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab.....	34
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese.....	56

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
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase
HoFH	Homozygot familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

IMPROVE-IT	IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (P04103)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice / web response system
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
LDL-C-R	LDL-C-Reduktion
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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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	Proteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PROFICIO	Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations
q2w	Alle zwei Wochen
q4w	Einmal in vier Wochen
qd	Einmal täglich (lat. quaque die)
qm	Einmal monatlich
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RSA-ÄndV	Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
RS-Population	Alle randomisierten Patienten
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
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

T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
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 C ist, wie die Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab als Ergänzungstherapie zu Statinen oder anderen lipidsenkenden Therapien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr mit homozygot familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zu bewerten ist. Der Vergleich basiert auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (engl. Randomized Controlled Trials, RCT).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation von Evolocumab als Ergänzung der bestehenden lipidsenkenden Standardtherapie sind Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HoFH. Diese Patienten zählen per se zu den Hochrisikopatienten.

Intervention

Evolocumab wird entsprechend der Fachinformation in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien in einer Dosierung von 420 mg q2w oder 420 mg qm verabreicht (Amgen Inc. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit HoFH wurde vom G-BA als ZVT eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt (G-BA 2015). Für therapierefraktäre Patienten, d. h. Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Maßnahmen ausgeschöpft sind, wird vom G-BA als „ultima ratio“ die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, als ZVT bestimmt (G-BA 2015). Voraussetzung für die LDL-Apherese ist eine über mindestens zwölf Monate dokumentierte und maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie, die nicht zum Erreichen der empfohlenen LDL-C-Zielwerte führt.

Datenquellen

Als Datenquellen werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde RCT zugelassen. Anhand der in der nachfolgenden tabellarischen Übersicht dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnte für Evolocumab eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie für Patienten mit HoFH identifiziert werden:

- TESLA (20110233).

Der Placebo-Vergleich ist in diesem Fall zum Nachweis des Zusatznutzens geeignet, da die Patienten in der TESLA-Studie bereits eine individualisierte, medikamentöse und diätetische Standardtherapie erhielten, die im Versorgungsalltag der maximal verfügbaren, aber unzureichenden lipidsenkenden Behandlung bei Patienten mit HoFH entsprechen sollte.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist davon auszugehen, dass die medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung bei diesen Patienten soweit wie möglich ausgeschöpft sind. Ein Vergleich mit einer anderen Ergänzungstherapie, die aus der Standardtherapie herausgenommen wird, ist aus ethischen Gründen nicht möglich. Daher kann Evolocumab nur als Ergänzung zu dieser maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Standardtherapie angewendet und zum anderen der Zusatznutzen nur über den additiven Effekt zur Standardtherapie beurteilt werden. Alle Patienten in der betrachteten Studie TESLA erhielten eine Statintherapie und 91,8 % erhielten zusätzlich Ezetimib, weshalb dies als Definition der Standardtherapie herangezogen wird. Ein Vergleich gegen die LDL-Apherese als „ultima ratio“ wird als nicht zielführend erachtet, da es sich bei klinischen Studien zu HoFH aufgrund der niedrigen Prävalenz um international aufgesetzte Studien handeln muss und die Verfügbarkeit und der Stellenwert sowie die Durchführung der Apherese-Behandlung länderspezifisch stark variiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht zu den 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 und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH.
E2	Intervention	Evolocumab (420 mg qm oder 420 mg q2w, sc) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien
E3	Komparator	Maximal tolerierte oder verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie oder LDL-Apherese ^a
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	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; HoFH: Homozygot familiäre Hypercholesterinämie; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sc: Subkutan</p> <p>a: Bei therapierefraktären Patienten, die über 12 Monate eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten, ohne Erreichen des LDL-C-Zielwertes.</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 Studie TESLA. 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
- Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes

Verlängerung des Überlebens

- Unter SUE subsumierte tödliche Ereignisse

Verringerung von 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.

Subgruppenanalysen waren a priori ausschließlich für den primären Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf für die Faktoren Alter, Altersgruppe, Geschlecht, ethnische Herkunft, LDL-C-Wert beim Screening, LDL-C-Wert zu Studienbeginn und PCSK9-Level geplant. Die Subgruppenanalysen 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 TESLA, handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die 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 medizinischen Zusatznutzen für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des Vergleichs von Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie vs. Standardtherapie dargestellt.

Tabelle 4-B: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation - FAS

Endpunkte	Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -30,93 % [-43,86 %; -18,00 %]	< 0,001
Prozentuale Veränderung von Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -11,83 % [-25,48 %; 1,82 %]	0,088
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,58 [0,32; 1,05]	0,127
Anteil der Patienten mit AESI:		
Diabetesbezogene UE	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
Hepatitis C bezogene Ereignisse	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
Hypersensitivitäts-Ereignisse	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
UE an der Einstichstelle	ARR: -6,3 % [-18,1 %; 5,6 %]	0,327
Muskelbezogene UE	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen	ARR: 3,0 % [-2,8 %; 8,9 %]	1,000
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
Anteil der Patienten mit tödlichen Ereignissen	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-
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 a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib *: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR		

In der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer“ zeigte sich unter Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie nach zwölf Wochen Behandlung im direkten Vergleich zu den Patienten unter der Standardtherapie eine statistisch signifikant höhere Senkung des wirksamkeitsrelevanten Endpunktes „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“. In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ wurde bei keinem der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit, „Gesamtrate UE / SUE“, oder „Anteil AESI“, ein statistisch signifikanter Unterschied

beobachtet. Das gleiche gilt für die Endpunktkategorie „Verlängerung des Überlebens“ mit dem unter den SUE subsumierten Endpunkt „tödliche Ereignisse“. In keiner der Behandlungsgruppen traten Todesfälle oder andere SUE auf. Auch „Therapieabbruch aufgrund von UE“ wurde nicht berichtet.

Die Interaktionstests für Subgruppeneffekte ergeben für keinen der Endpunkte „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“, „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“, „Gesamtrate UE“ oder „AESI“ statistisch signifikante Effekmodifikatoren. Die beobachteten Hinweise oder Belege auf Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung sind vermutlich zufallsbedingt oder auf einen quantitativen Zusammenhang zurückzuführen. Zu keinem der Endpunkte aus den Endpunktkategorien „Verringerung der Nebenwirkungen“ oder „Verlängerung des Überlebens“ traten in den Vergleichsarmen Ereignisse auf.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf Basis der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ ergibt sich für Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Standardtherapie. Aufgrund der Güte der TESLA-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Hinweis** anzusehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV als **gering** einzustufen, da eine im Verhältnis zur maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Die in Tabelle 4-B dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigen für den primären Endpunkt „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ unter Evolocumab eine statistisch signifikante, patientenrelevante LDL-C-Senkung moderaten Ausmaßes im Vergleich zur maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Standardtherapie. Die Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich diskutiert. Die Senkung des LDL-C-Wertes ist von besonderer Bedeutung für Patienten mit HoFH, da sie typischerweise LDL-C-Konzentrationen von > 500 mg/dl aufweisen, die schon frühzeitig zu kardiovaskulären Ereignissen und zum Tod führen können. Für diese Patienten wird eine weitest mögliche, kumulative Senkung des LDL-C-Spiegels mittels verschiedener lipidsenkender Therapien empfohlen.

Es ist zu erwarten, dass die nachgewiesene, konsistente und intensive LDL-C-Senkung mit Evolocumab in einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos und damit einhergehend in einer reduzierten Rate kardiovaskulärer Ereignisse resultieren wird (Amgen Inc 2013). Der nach den Kriterien der AM-NutzenV ermittelte **geringe** Zusatznutzen leitet sich für die betrachteten Hochrisikopatienten mit HoFH aus der klinisch relevanten Senkung des LDL-C als einem der wichtigsten Risikofaktoren für die Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) in der weiteren Krankengeschichte ab. Erste Auswertungen zeigen einen klaren Trend zugunsten von Evolocumab. Hier 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 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 Evolocumab Mitte 2017 erwartet wird, wird an dieser Stelle ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Evolocumab im Vergleich zur ZVT maximal tolerierte/verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung für die Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ gefordert.

Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ belegen, dass Evolocumab der maximal tolerierte/verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nicht unterlegen ist und keine Aggravation von statinassoziierten Nebenwirkungen auftritt. Somit gibt es keinen Hinweis auf einen größeren Schaden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich aus dem moderaten Effekt beim primären Wirksamkeitsendpunkt, der die Kriterien der Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) erfüllt. Die Ergebnissicherheit resultiert aus der methodischen Güte der relevanten TESLA-Studie und aus dem deutlich signifikanten Ergebnis des Vergleichs. Endpunktspezifische Aspekte, die eine Abschwächung der Aussagekraft der relevanten RCT begründen könnten, liegen nicht vor.

Der therapeutisch bedeutsame medizinische Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Behandlung der HoFH bedürfen und unter Standardtherapie nicht zufriedenstellend therapiert werden können, infolge 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

Die Fragestellung, die in Modulteil C dieses Dossiers zu beantworten ist, ist wie das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für Evolocumab 420 mg q2w oder 420 mg qm als Ergänzungstherapie zu anderen lipidsenkenden Therapien (*Intervention*) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH (*Patientenpopulation*), bei denen eine bestehende lipidsenkende Therapie nicht ausreicht, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT, eng. randomized controlled trials) (*Studientypen*) im Vergleich zur maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie oder der nicht-medikamentösen LDL-Apherese (*Vergleichstherapie*) zu bewerten ist. 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 420 mg q2w oder 420 mg qm, als Kombinationstherapie mit der bereits bestehenden lipidsenkenden Standardtherapie, werden erwachsene und jugendliche HoFH-Patienten ab dem zwölften Lebensjahr betrachtet, bei denen eine lipidsenkende Therapie nicht ausreicht,

um die LDL-C-Werte in die Nähe des empfohlenen Zielwertbereichs zu bringen. Patienten mit HoFH zählen per se zu den Hochrisikopatienten, deren LDL-C-Spiegel mit diätischen Maßnahmen sowie bestehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien nicht angemessen kontrolliert werden können. Aufgrund der lebenslangen Exposition zu hohen LDL-C-Werten, häufig schon von Geburt an, liegt ein akzellerierter Prozess der Entstehung / Entwicklung von Atherosklerose vor, der bereits frühzeitig zu kardiovaskulären Ereignissen führen kann (Verweis Modul 3.2.2 C).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens ist die medikamentöse Therapie mit Evolocumab 420 mg qm als Ergänzungstherapie zu der bereits bestehenden lipidsenkenden Standardtherapie (z. B. mit Statinen und anderen lipidsenkenden Therapien), entsprechend der Zulassung (Amgen Europe B.V. 2015).

Vergleichstherapie

Für die Nutzendarstellung wird Evolocumab 420 mg q2w oder 420 mg qm anhand eines Vergleichs von Evolocumab als Ergänzung der maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (SoC) gegenüber der maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (SoC) verglichen.

Der Nachweis des Zusatznutzens bei erwachsenen und jugendlichen HoFH-Patienten ab dem zwölften Lebensjahr, bei denen eine bestehende lipidsenkende Therapie nicht ausreicht, basiert auf einem Vergleich von Evolocumab und der vom G-BA festgelegten ZVT maximal tolerierte medikamentöse oder diätetische Therapie (engl. lipid-lowering therapy max. LLT) (G-BA 2015a), die durch Hinzunahme von Evolocumab erreicht werden kann.

Als ZVT für therapierefraktäre Patienten, bei denen eine max. LLT nicht zum gewünschten Therapieerfolg führt, wurde die LDL-C-Apherese als „ultima ratio“ festgelegt (G-BA 2015a). Therapierefraktäre Patienten werden definiert als Patienten, die dokumentiert über einen Zeitraum von zwölf Monaten die LDL-C-Zielwerte mit der Gabe der max. LLT nicht erreichten (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 420 mg q2w oder 420 mg qm 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 und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH
E2	Intervention	Evolocumab (420 mg qm oder 420 mg q2w, sc) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien
E3	Komparator	Maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie oder LDL-Apherese ^a
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	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; HoFH: Homozygot familiäre Hypercholesterinämie; qm: Einmal monatlich; q2w: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sc: Subkutan a: Bei therapierefraktären Patienten, die eine maximal verfügbare lipidsenkende Therapie erhalten, ohne Erreichen des Zielwertes.</p>		

Das Einschlusskriterium zur Population entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet mit einem Fokus auf erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH. 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 2014b). 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 Nutzens und 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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination aus Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp (MEDLINE und EMBASE) zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](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 entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß der oben beschriebenen Vorgaben des G-BA 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 und darüber hinaus 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 in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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

Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen chronologischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens wurden demografische und krankheitsspezifische Daten herangezogen. Außerdem wurden die Charakterisierungsmerkmale betrachtet, die zur Bildung der a priori und post hoc definierten Subgruppenanalysen Anwendung fanden. 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 im nüchternen Zustand
- Lp(a) zu Studienbeginn
- PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn
- Glukose-Intoleranz-Status
- Raucherstatus
- Arterielle Hypertonie
- vorzeitige koronare Herzkrankheit in der familiären Erkrankungsgeschichte
- Anzahl der Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit zu Studienbeginn ≥ 2

Laut der Leitlinie der Europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Atherosklerose (ESC, engl. European Society of Cardiology; EAS, engl. European Atherosclerosis Society) und der Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) handelt es sich bei Patienten mit HoFH per se um Hochrisikopatienten (AkdÄ 2012; Reiner et al. 2011). Aus diesem Grund wurden keine Daten zur Einstufung des kardiovaskulären Risikos durch das National Cholesterol Education Program (NCEP) erhoben.

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (SD, engl. standard deviation) 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 2014b). 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 2014b; 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

a. Patientenrelevanz:

Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland

Laut dem Statistischem Bundesamt stellten Herz-Kreislaufkrankungen mit 39,7 % im Jahr 2013 die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Die höchsten Mortalitätsraten innerhalb dieser Gruppe sind dabei der chronisch-ischämischen Herzkrankheit (20,6 %), dem akuten Myokardinfarkt (14,7 %) sowie der Herzinsuffizienz (12,9 %) zuzuschreiben (Statistisches Bundesamt 2014).

Wie bereits in den letzten zehn Jahren ist auch in Zukunft mit einer stetigen Zunahme an Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen zu rechnen (BMBF 2015; GBE 2015).

Neben anderen Ursachen wie der zunehmenden Zahl an Patienten mit Übergewicht, Typ 2 Diabetes (T2DM) und metabolischem Syndrom (MS) könnte ein Grund hierfür auch die steigende Lebenserwartung und die damit einhergehende längere Exposition zu erhöhten Plasma-Cholesterinspiegeln sein. Lang anhaltende, hohe low density lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Plasmakonzentrationen forcieren atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen und führen zu einer Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen (Boekholdt et al. 2014; Hyttinen et al. 2011).

LDL-C-Plasmakonzentrationen korrelieren eng mit dem kardiovaskulären Risiko

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

Die Atherosklerose ist die Hauptursache für das kardiovaskuläre Risiko beim Menschen (Akram et al. 2010; Anderson et al. 1987) und ist damit verantwortlich z. B. für die

Entstehung der KHK, der chronischen Herzinsuffizienz, aber auch für das Auftreten von Herzinfarkten und ischämischen Schlaganfällen.

Große epidemiologische Studien stellten 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) und 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) zeigten, 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 solch sehr hohen LDL-C-Werten führt damit zu vorzeitigem Myokardinfarkten und Tod (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 (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 der kombinierten Analyse aller Studienteilnehmer 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 unterstützt, 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 Biomarkern 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) konnte ein definitive 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 HMGCR (Angriffspunkt der Statine) und NPC1L1 (Zielstruktur von Ezetimib) beobachtet. Diese Befunde und der Beleg der Mendelschen Randomisierung beweist 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). Aufgrund der seit Geburt erhöhten LDL-C-Werte ist bei Patienten mit heterozygoter (He) und homozygoter (Ho) FH die kumulative LDL-C-Exposition bereits in jungen Jahren sehr hoch, weshalb sie viel früher von KHK betroffen sind (siehe Abbildung 1 (Horton et al. 2009)).

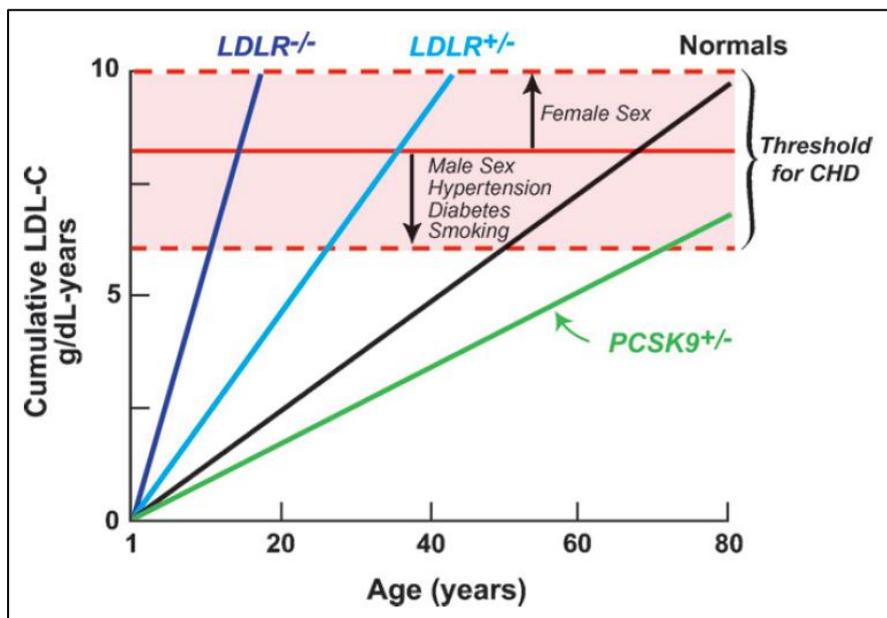


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und dem altersgebundenen Auftreten von KHK bei Patienten mit nicht-familiärer und familiärer Hypercholesterinämie

Quelle: Horton et al. 2009

Eine therapeutische Intervention (vorrangig mit Statinen) führt bei HoFH-Patienten zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit sowie zur Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Abbildung 2). Die mittlere LDL-C-Reduktion betrug in der betrachteten Studie lediglich 26 %, wodurch keine Zielwerterreichung möglich war (Raal et al. 2011). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von Therapien, die es HoFH-Patienten ermöglicht durch eine intensivere LDL-C-Reduktion ihre

Zielwerte zu erreichen und somit kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden (siehe Abbildung 2).

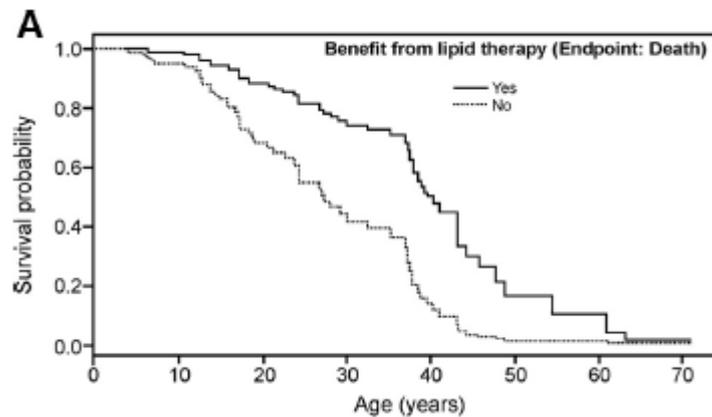


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit von HoFH Patienten mit und ohne lipidsenkender Therapie (Cox proportional hazards model)

Quelle: (Raal et al. 2011)

Ein weiterer besonders 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 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 aufgrund hoher LDL-C-Werte einem größeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind (Abifadel et al. 2003).

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

Die zahlreichen prospektiven, randomisierten Endpunktstudien zu 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 die 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 auch zu einer größeren Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Dies konnte für Statine bereits in fünf großen Outcome-Studien (hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Statin) gezeigt werden (Bowman et al. 2007; Cannon et al. 2004; Lemos et al. 2004; Pedersen et al. 2005; Shepherd et al. 2006).

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 bestätigt durch die Ergebnisse einer später erschienenen Analyse, in der ein deutlicher Zusammenhang zwischen der LDL-C-Senkung und der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen unabhängig vom Wirkmechanismus / LDL-C-Reduktionsmethode gezeigt werden konnte (Robinson et al. 2005).

In der kürzlich im New England Journal of Medicine (NEJM) erschienenen Veröffentlichung der IMPROVE-IT Studie wurde bewiesen, dass eine über einen von dem der Statine abweichenden Wirkmechanismus erzielte LDL-C-Reduktion 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 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 der Statine, die derzeit noch inkonkudent in Tier- und in-vitro-Studien untersucht werden, spielen nur eine untergeordnete Rolle und ihre klinische Relevanz ist 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 generiert und gezeigt werden (Navarese et al. 2015).

In den Auswertungen schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (engl. Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)) von Langzeitstudien zu PCSK9-Antikörpern wurden bereits nach relativ kurzer Beobachtungsdauer (48 bis 78 Wochen) und mit noch relativ kleinen Ereigniszahlen ein konsistenter, klarer und statistisch-signifikanter Vorteil bezüglich dieser Ereignisse für die Substanzklasse dokumentiert (Sabatine et al. 2015). Abbildung 3 zeigt eine Reduktion der kumulativen Inzidenz schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse von MACE unter der Therapie mit Evolocumab im Vergleich zu einer lipidsenkenden Standardtherapie (HR 0,47; 95 %-KI [0.28-0.78]).

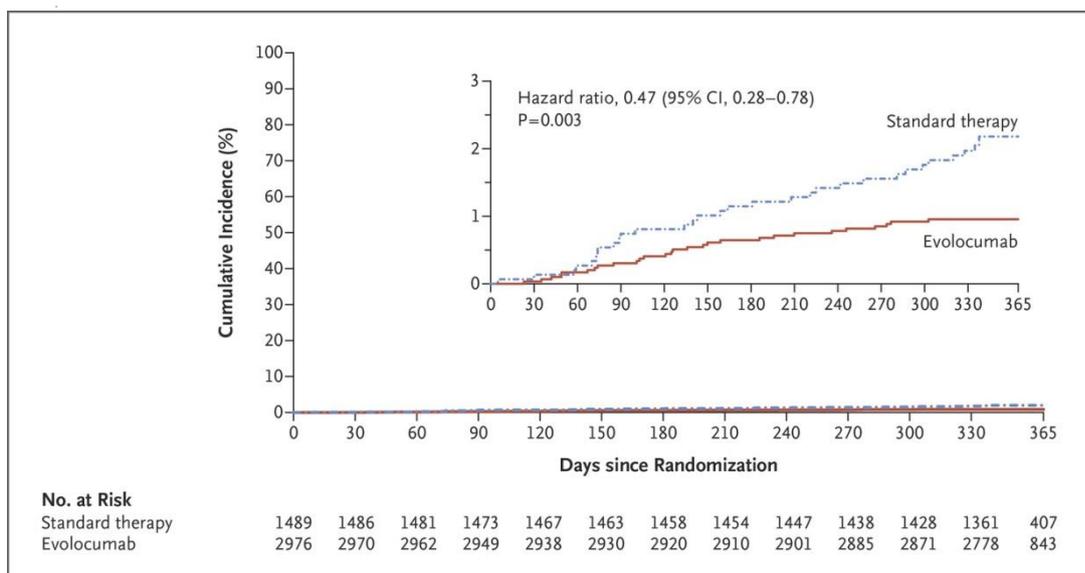


Abbildung 3: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab

*Kardiovaskuläre Ereignisse waren: Myokardinfarkt, plötzlicher kardiovaskulärer Tod, Tod durch Herzinfarkt, Tod durch kardiovaskulären Eingriff, Tod durch Hämorrhagie und andere kardiovaskuläre Todesursachen.

Quelle: (Sabatine et al. 2015)

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 plus Evolocumab im Vergleich zum SoC zu reduzieren. Für diese mit insgesamt 27.564 Patienten größte Outcome-Studie mit PCSK9-

Inhibitoren ist die Rekrutierung bereits abgeschlossen. In Kürze werden zusätzliche Daten zur patientenrelevanten Evidenz erwartet (Clinicaltrials.gov 2013).

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

Die seit Jahrzehnten generierte Studienevidenz liefert 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.

Laut deutscher, europäischer und internationaler Leitlinien ist bei HoFH-Patienten eine möglichst starke Reduktion erhöhter LDL-C-Konzentrationen anzustreben, um das durch sehr hohe LDL-C-Werte bedingte hohe kardiovaskuläre Risiko zu minimieren. Dies ist das primäre Behandlungsziel der diesbezüglichen Lebensstil-Umstellung und der Therapie mit lipidsenkenden Substanzen (AkdÄ 2012; AWMF et al. 2014; DGA 2009; DGK 2012; Reiner et al. 2011).

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

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

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

Diese Faktoren sind dabei unabhängig von der Korrelation des LDL-C mit der Rate kardiovaskulärer Ereignisse zu betrachten. Bei der neuen Substanzklasse der PCSK9-Inhibitoren, insbesondere bei Evolocumab, sind keine unerwünschten Effekte dieser Art beobachtet worden (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.3).

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

Nachgewiesene hohe LDL-C-Werte sind eine permanente Belastung für die Patienten und deren Angehörige, da diese über entsprechende Aufklärung, Eigenrecherchen oder wegen 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 stark erhöhte LDL-C-Werte negativ im Sinne der Lebensqualität des Patienten bemerkbar. Sogenannte Psychodrama-Workshops mit Patienten, die seit Jahren an einer schweren Hypercholesterinämie leiden, haben die Gefühlslage dieser Patienten offenbart und zeigen in Sätzen wie „**Tut nicht weh und das ist schlimm**“, „**Die Angst ist da in meinem Kopf!**“ und „**Die Frage ist immer, was kommt noch alles?**“ die Belastung der Betroffenen aufgrund der mangelnden Kontrolle dieses Hauptrisikofaktors (Schmid und Michailov 2015).

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

Die für den Patienten belastende Apherese-Behandlung spielt bei HoFH-Patienten als „ultima ratio“ aufgrund nicht vorhandener adäquater Therapieoptionen eine besonders wichtige Rolle. Hier wird vom G-BA, trotz fehlender Outcome-Studien für diese Therapieform, auf Basis der Apherese-Richtlinie die LDL-C-Reduktion akzeptiert und die Therapie bei Bewilligung erstattet. Gerade an der sehr teuren, invasiven und für die Patienten belastenden LDL-Apherese wird damit die Wichtigkeit des LDL-C und dessen Akzeptanz seitens G-BA deutlich.

Neben der LDL- Apherese hat der G-BA aufgrund der Bedeutung einer LDL-C-Senkung in früheren Bewertungen und Beschlüssen Therapieoptionen wie Ezetimib auch ohne kardiovaskuläre Evidenz akzeptiert und die Erstattungsfähigkeit und damit den Einsatz ermöglicht (G-BA 2015b).

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

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

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

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 belegen, 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-Stoffwechsellzentrum 2015), da die bis 2012 gebräuchliche Nikotinsäure inzwischen wieder vom Markt genommen wurde (Buuren et al. 2015). Zur Therapie der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie kommt aus diesem Grund derzeit als einzig verfügbare Methode nur die Lp(a)-Apherese in Betracht. Diese konnte, in einer vom G-BA beauftragten Studie, eine effektive Reduktion der MACE-Rate um 78 % bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Hyperlipoproteinämie, progressiver kardiovaskulärer Erkrankung und maximaler lipidsenkender medikamentöser Therapie bewirken (Leebmann et al. 2013). Eine weitere aktuelle Apherese-Studie - ebenfalls bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Hyperlipoproteinämie - ergab eine Reduktion der MACE-Rate um 90,4 %, (Heigl et al. 2015). Schettler et al. bestätigen dies 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)-Wertes kommt, in dem das Lp(a) nach der Apherese in kurzer Zeit 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 unerwünschter Ereignisse (UE)

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

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 unerwünschter 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 der Krankenakte des Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung verschlimmert haben.

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

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

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

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

- tödlichen 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 während der zwölfwöchigen Studiendauer abbrachen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei den Patienten während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im klinischen Prüfbogen (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 zusammenhängt. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE aufgetreten ist, wurde dieses im CRF mit einer Angabe über die Schwere des SUE erfasst. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer 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 wird ein adjustierter MW der kleinsten Quadrate mit dem SE und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Der MW wurde adjustiert für der Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktoren, der Visite und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Für dichotome Variablen werden Anzahl und Anteile in Prozent berichtet. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen werden das relative Risiko (RR), Odds ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet.

Die präsentierten Analysen zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten wurden entsprechend der spezifischen Anforderungen der Dossier-Vorlage erstellt. Aufgrund des post hoc Charakters, des multiplen Testens und der ausschließlichen Betrachtung des relevanten Datenausschnitts, sollten die p-Werte zu den Sicherheitsdaten zu Evolocumab mit Vorsicht interpretiert werden - statistische Signifikanz, oder das Fehlen dieser sollte mit Bedacht und auf Basis der klinischen Relevanz / Wichtigkeit bewertet werden. Es existiert ein umfangreiches Analyseset zur Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab, das im Rahmen des PROFICIO-Studienprogramms erhoben wurde, als Grundlage der

Fachinformation fungiert und der EMA im Zuge der Beantragung der Zulassung zur Verfügung gestellt wurde.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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 mittels einer Meta-Analyse erfolgen. Durch eine solche statistische Zusammenfassung der Ergebnisse kann die Aussagekraft der Einzelstudien erhöht werden.

Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens in der Kombinationstherapie mit Evolocumab 420 mg q2w oder 420 mg qm steht die direkt vergleichende Studie TESLA für Patienten mit HoFH zur Verfügung (Amgen Inc 2014), weshalb keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

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

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 die Effekte beeinflussen, untersucht.

A priori geplante Subgruppenanalysen waren in den Studien zu Evolocumab auf den primären Endpunkt prozentuale Veränderung im LDL-C 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 diese post hoc für alle im Dossier dargestellten Endpunkte erweitert (Tabelle 4-D).

Tabelle 4-D: Übersicht über die a priori definierten Subgruppen in der Studie TESLA

Merkmal	Subgruppen
Alter	< Median, ≥ Median
Altersgruppe	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Ethnische Herkunft	Schwarz, kaukasisch, andere
LDL-C-Wert beim Screening	< 420 mg/dl (10,9 mmol/l), ≥ 420 mg/dl
LDL-C-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
PCSK9-Level zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median

C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

Einige Subgruppen enthalten weniger als zehn Patienten, womit die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Subgruppe eingeschränkt ist (Amgen Inc 2014). Aufgrund des kleinen Patientenkollektives von 49 Patienten, konnten Subgruppen mit mehr als drei Attributen (z. B. geografische Region) a priori nicht dargestellt werden.

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

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

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

Bei Vorliegen eines signifikanten Gesamtschätzers mit stark abweichenden Effekten in den einzelnen Subgruppen führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit des Gesamteffekts 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 großen Irrtumswahrscheinlichkeit (falsch positive Aussage) ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen mit Bedacht und nicht in konfirmatorischem Sinne zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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. Lühmann, D. Boulkhemair, 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.*

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
YUKAWA-1 (20110231)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 70 mg q2w

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					140 mg q2w 280 mg qm 420 mg qm, Placebo
TESLA	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
DESCARTES (20110109)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Evolocumab 420 qm,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					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)
20120348 (THOMAS-1)	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
YUKAWA-2 (20120122)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Evolocumab 140 mg q2w 420 mg qm,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					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 Statindosierung
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- 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- 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.
TAUSSIG (20110271)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt
TAUSSIG (20110271)	Kriterium E5 (Studientyp) 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-2 (20110116)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
GAUSS-3 (20120332)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
FOURIER (20110118)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
GLAGOV (20120153)	Kriterium E1 (Population) nicht erfüllt.
GLAGOV OLE (20140128)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
OSLER-2 (20120138)	Kriterium E5 (Abschluss der Studie) nicht erfüllt.
THOMAS-1	Kriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
(20120348)	
THOMAS-2 (20120356)	Kriterium E3 (Vergleich) nicht erfüllt.
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.

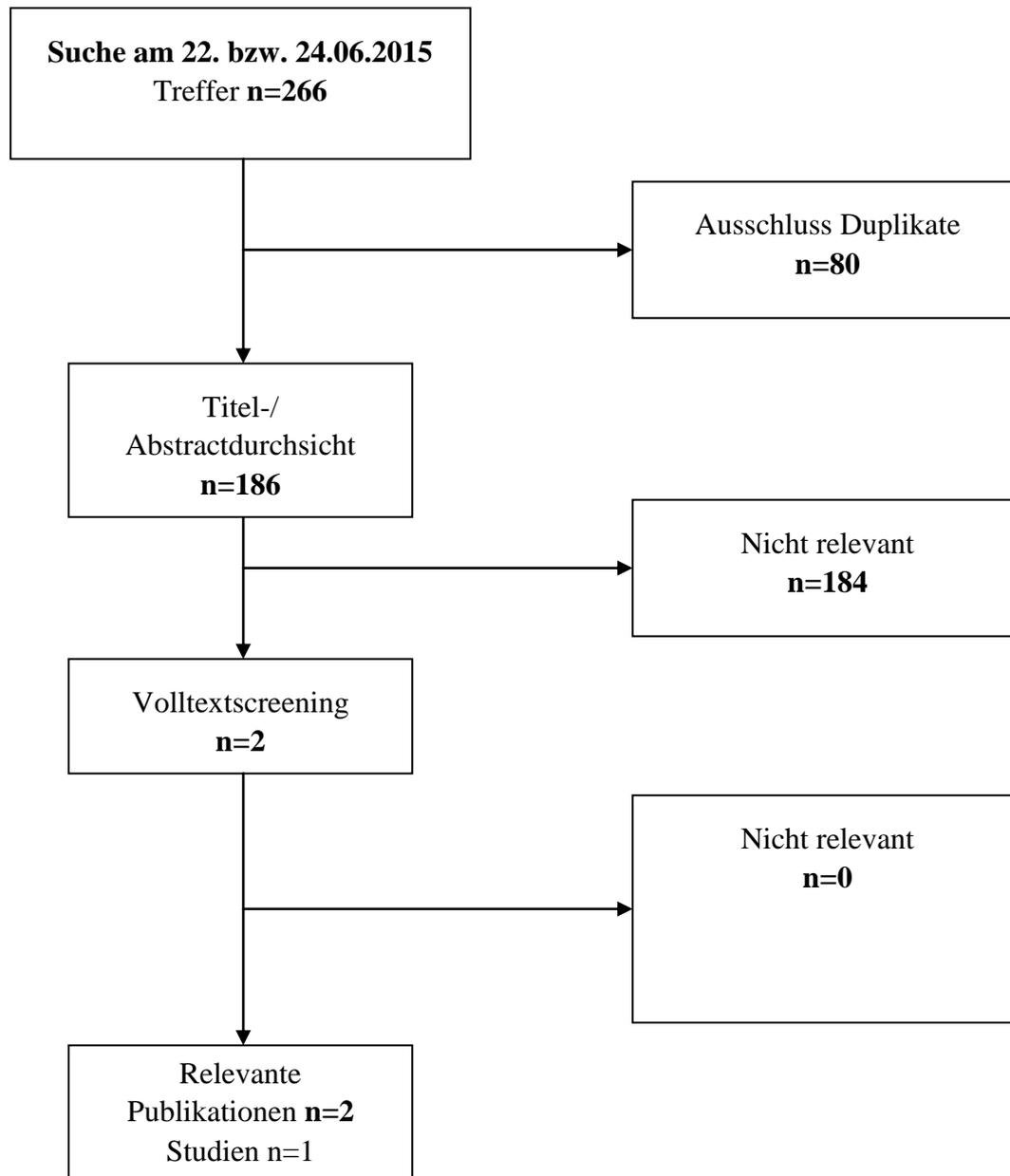


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 80 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 186 Treffer wurden bis auf zwei in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die zwei im Volltext gesichteten Publikationen über die Studien TESLA wurden als relevant erachtet (Raal et al. 2015; Raal und Honarpour 2014).

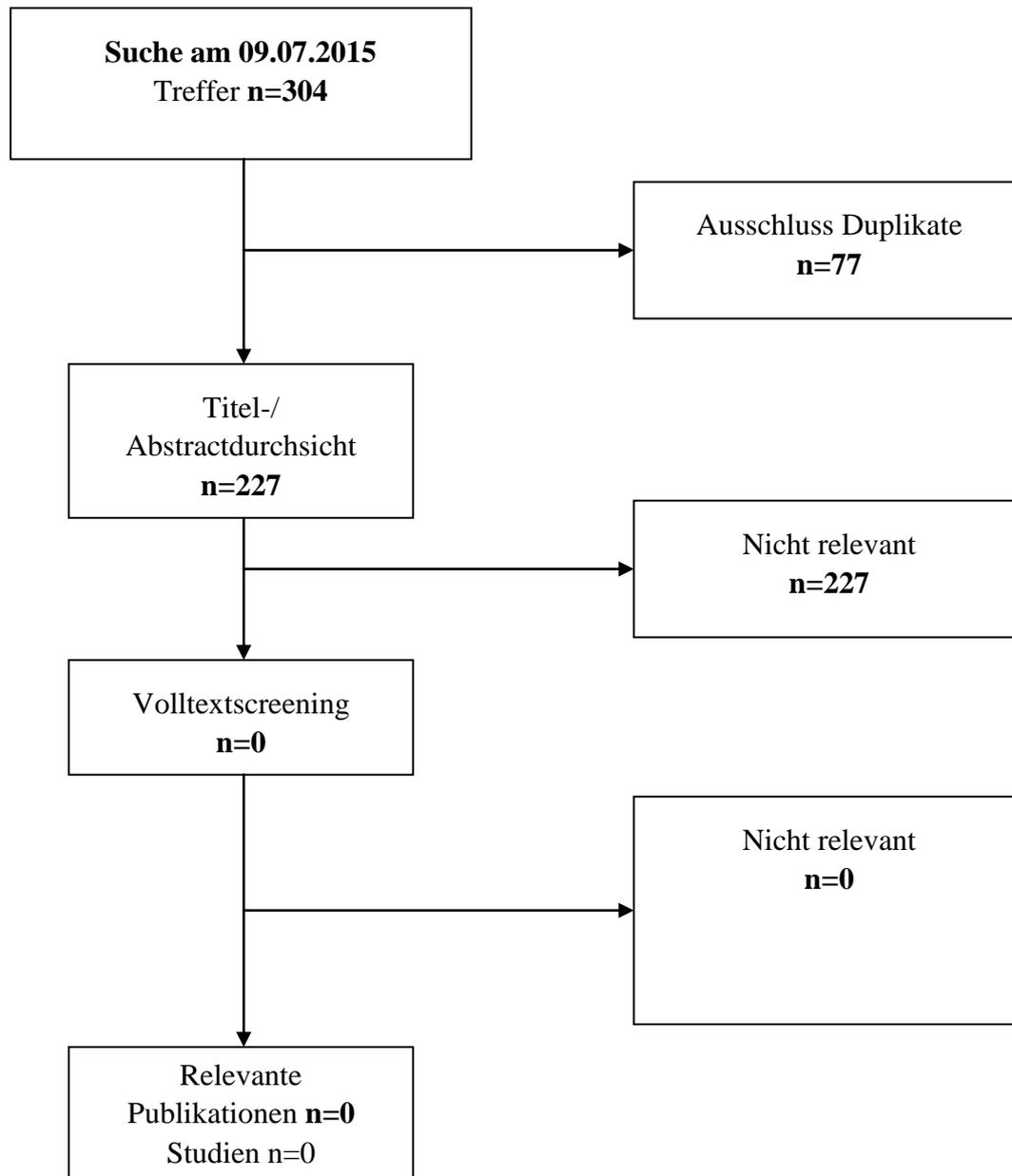


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich gegen LDL-Apherese

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-) 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)
TESLA	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2012) EU-CTR (EUCTR 2012) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012a, 2012b)	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)	ge-sponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
TESLA	ja	ja	nein	ja (Amgen Inc 2014)	ja (Clinicaltrials.gov 2012; EUCTR 2012; WHO ICTRP 2012b)	ja (Raal et al. 2015)
<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. (Amgen Inc 2014)

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
TESLA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international	Erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH.	Randomisierte Population: N = 50 Evolocumab 420 mg qm (n = 33) Placebo qm (n = 17)	Behandlung: zwölf Wochen	International: 17 Zentren in zehn Ländern: Belgien, Frankreich, Italien, Kanada, Libanon, Niederlande, Spanien, Südafrika, Tschechien, USA 21/2013 – 01/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes von Studienbeginn im Vergleich zum Mittelwert der Wochen sechs und zwölf Veränderung (in %) des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf Veränderung (in %) des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn im Vergleich zum Mittelwert der Wochen sechs und zwölf UE über zwölf Wochen SUE über zwölf Wochen Therapieabbruch aufgrund von UE innerhalb von zwölf Wochen
Quelle: (Amgen Inc 2014)						
C: Cholesterin; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); qm: Einmal monatlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse						

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

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

Studie	Evolocumab	Kontrollintervention	Vorbehandlung
placebokontrolliert			
TESLA	Evolocumab 420 mg qm und Standardtherapie	Placebo und Standardtherapie	Maximal verfügbare lipidsenkende Vorbehandlung wurde beibehalten
Quelle: (Amgen Inc 2014)			
qm: Einmal monatlich			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Altersgruppen zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Standardtherapie* qm (N = 16)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 49)
TESLA – FAS-Population			
Alter (Jahre) - MW (SD)			
	32,1 (13,8)	30,3 (12,4)	30,9 (12,8)
Geschlecht - n (%)			
Weiblich	8 (50,0)	16 (48,5)	24 (49,0)
Männlich	8 (50,0)	17 (51,5)	25 (51,0)
BMI (kg/m²) - MW (SD)			
	26,1 (7,0)	25,0 (4,4)	25,4 (5,3)
Altersgruppen - n (%)			
< 18 Jahre	3 (18,8)	7 (21,2)	10 (20,4)
≥ 18 Jahre	13 (81,3)	26 (78,8)	39 (79,6)
Quelle: (Amgen Inc 2014), S. 73, 140			
BMI: Body Mass Index; FAS: Full-Analysis-Set; m: Männlich; MW: Mittelwert; qm: Einmal monatlich; SD: Standardabweichung; w: Weiblich			
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.			
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Herkunft) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Studie</i>	Standardtherapie* qm (N = 16)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 49)
TESLA – FAS-Population			
Ethnische Herkunft - n (%)			
Indianische Abstammung ¹	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwarz ²	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pazifische Inseln ³	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	15 (93,8)	29 (87,9)	44 (89,8)
Asiatisch	1 (6,3)	1 (3,0)	2 (4,1)
Andere	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (6,1)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Quelle: (Amgen Inc 2014), S. 139			
FAS: Full-Analysis-Set; N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten; qm: Einmal monatlich			
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			
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Geografische Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Studie</i>	Standardtherapie* qm (N = 17)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 50)
TESLA – RS-Population			
Geografische Region - n (%)			
Nord-Amerika	2 (11,8)	2 (6,1)	4 (8,0)
Europa	7 (41,2)	10 (30,3)	17 (34,0)
Asien-Pazifik-Raum	8 (47,1)	21 (63,6)	29 (58,0)
Quelle: (Amgen Inc 2014), S. 119			
N = Anzahl aller randomisierten Patienten; qm: Einmal monatlich; RS: Randomized-Set			
RS-Population: alle randomisierten Patienten.			
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Hypertonie, Raucherstatus, frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte, Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Studie</i>	Standardtherapie* qm (N = 16)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 49)
TESLA – FAS-Population			
Hypertonie - n (%)	1 (6,3)	4 (12,1)	5 (10,2)
Raucherstatus - n (%)	1 (6,3)	5 (15,2)	6 (12,2)
Frühzeitige KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte - n (%)	12 (75,0)	19 (57,6)	31 (63,3)
Anzahl Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 - n (%)	10 (62,5)	17 (51,5)	27 (55,1)
Quelle: (Amgen Inc 2014), S. 151			
FAS: Full-Analysis-Set; KHK: Koronare Herzerkrankung; qm: Einmal monatlich FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. *: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (UC LDL-C, PCSK9, Lp(a)) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Studie</i>	Standardtherapie* qm (N = 16)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 49)
TESLA – FAS-Population			
UC LDL-C (mg/dl) - MW (SD)	335,8 (146,0)	356,0 (134,5)	349,4 (137,2)
PCSK9 (ng/ml) - MW (SD)	674,2 (180,0)	640,3 (207,5)	651,4 (197,7)
Lp(a) (mg/dl) - MW (SD)¹	62,7 (47,9)	38,0 (37,0)	46,0 (42,0)
Quelle: (Amgen Inc 2014), S. 141, 144, 145			
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); MW: Mittelwert; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9; qm: Einmal monatlich; SD: Standardabweichung; UC: Ultrazentrifugation FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. ¹ Für Lp(a) wurden die Daten anhand des Umrechnungsfaktors von nmol/l in mg/dl wie folgt berechnet: 1 nmol/l = 0,41666666667 mg/dl. *: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

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

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

<i>Studie</i>	Standardtherapie* qm (N = 16)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 49)
TESLA – FAS-Population			
Glukose-Intoleranz-Status – n (%)			
T2DM	1 (6,3)	2 (6,1)	3 (6,1)
MS	n.a.	n.a.	n.a.
Quelle: (Amgen Inc 2014), S.151			
FAS: Full-Analysis-Set; n.a.: Nicht angegeben; qm: Einmal monatlich			
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Standardtherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Studie</i>	Standardtherapie* qm N = (16)	Evolocumab 420 mg qm (N = 33)	Total (N = 49)
TESLA – FAS-Population			
Patienten mit Standardtherapie – n (%)			
Statine			
Gesamt	16 (100,0)	33 (100,0)	49 (100,0)
Atorvastatin	10 (62,5)	22 (66,7)	32 (65,3)
Rosuvastatin	6 (37,5)	11 (33,3)	17 (34,7)
Anionenaustauscher			
Gesamt	1 (6,3)	1 (3,0)	2 (4,1)
Colesevelam	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (2,0)
Colestyramin	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (2,0)
Andere lipidsenkende Therapie			
Gesamt	15 (93,8)	30 (90,9)	45 (91,8)
Ezetimib	15 (93,8)	30 (90,9)	45 (91,8)
Fischöl	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (2,0)
Quelle: (Amgen Inc 2014), S. 155			
FAS: Full-Analysis-Set; qm: Einmal monatlich;			
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.			
Kodierung nach WHODRUG Version 2013 Q2.			
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib			

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 TESLA, die zur Darstellung des Nutzens und des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen wird, wird nachfolgend hinsichtlich des Studiendesigns und der Studienpopulation beschrieben.

TESLA

Studiendesign

TESLA ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Amgen Inc 2014). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab (420 mg qm sc) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH untersucht. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis der LDL-C-Konzentration beim Screening (< 420 mg/dl; ≥ 420 mg/dl). Insgesamt wurden in der Studie 50 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde.

Während des zwölfwöchigen Behandlungszeitraums erhielten Patienten Evolocumab 420 mg qm sc oder Standardtherapie qm sc (Tabelle 4-5).

Primäres Studienziel war es, die Wirksamkeit von Evolocumab gegenüber Standardtherapie hinsichtlich der „prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf zu zeigen. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf, die „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf und die „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren das Auftreten und die Häufigkeit von UE, AESI und SUE sowie die Häufigkeit von Therapieabbruch aufgrund von UE.

Für den primären Endpunkt, die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“, wurden a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei Studienbeginn geplant: LDL-C-Wert zu Studienbeginn, Altersgruppe, Geschlecht, ethnische Herkunft, PCSK9-Level.

Die Auswertung des primären Endpunktes 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.

Studienpopulation

Wichtige Ausschlusskriterien waren Patienten mit LDL-Apherese innerhalb von acht Wochen vor Studienbeginn, Verwendung von Mipomersen oder Lomitapid innerhalb von fünf

Monaten vor dem Screening, unkontrollierte kardiale Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenfunktionsstörung, Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie. Insgesamt wurden 52 Patienten in das Screening eingeschlossen.

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert: Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (N = 49). Das Completer-Analysis-Set (CAS) bildete eine Subpopulation des FAS, welche Patienten einschloss, die die Studienmedikation wie geplant einnahmen und Werte für die co-primären Endpunkte hatten (N = 44). Das Pharmacokinetic-Analysis-Set schloss alle Patienten mit mindestens einem Ergebnis für Evolocumab oder PCSK9 ein (N = 329). Das LDL-R (Low density lipoprotein receptor)-Defective-Analysis-Set schloss alle Patienten mit mindestens einem Evolocumab- oder PCSK9-Ergebnis ein (N = 33).

Das durchschnittliche Alter in beiden Studienarmen (Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm) lag bei 31 Jahren im Mittel. Der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten lag ausgewogen bei ca. 50 %. Der durchschnittliche BMI-Wert lag bei 26 kg/m². Die Studienarme unterschieden sich bezüglich den Anteilen an Patienten, die den Altersgruppen „< 18 Jahre“ und „≥ 18 Jahre“ angehörten nicht wesentlich (jeweils ca. 20 % < 18 Jahre und ca. 80 % ≥ 18 Jahre). Die meisten Patienten waren kaukasisch (ca. 91 %), gefolgt von Patienten mit asiatischer Ethnie (ca. 4 %). Es waren keine Patienten schwarzer Ethnie eingeschlossen. Die Werte der Patienten der Ethnie „Andere“ unterschieden sich hingegen leicht (ca. 9 % vs. 0 %). Etwa 55 % der Patienten wurde im Asien-Pazifik-Raum rekrutiert. Ungefähr 36 % wurde in Europa und ca. 9 % in Nordamerika rekrutiert. Die Anzahl der Patienten mit einer Hypertonie unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht wesentlich (ca. 9 %). Der Anteil der Raucher lag in den Studienarmen bei ungefähr 11 %. Der Anteil der Patienten mit frühzeitiger KHK in der familiären Erkrankungsgeschichte zeigte einen leichten Unterschied in den Studienarmen (ca. 58 % vs. 75 %). Der Anteil an Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn war wiederum vergleichbar (ca. 57 %). Vergleichbar war ebenfalls der LDL-C-Wert in den unterschiedlichen Studienarmen (ca. 346 mg/dl). Die Patienten wiesen zudem einen ähnlichen PCSK9-Wert von ungefähr 657 ng/ml auf. Die Lp(a)-Werte unterschieden sich hingegen in den beiden Studienarmen deutlich (38,0 mg/dl vs. 62,7 mg/dl). Der Anteil der Gruppe T2DM des Charakteristikums Glukose-Intoleranz-Status lag in beiden Studienarmen bei ungefähr 6 %. Die Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten als Standardtherapie zwischen den Studienarmen war vergleichbar. Alle Patienten erhielten Statine in der Standardtherapie, wobei 65,3 % mit Atorvastatin (≥ 40 mg qd) und 34,7 % mit Rosuvastatin (≥ 10 mg qd) behandelt wurden. Insgesamt erhielten 45 Patienten (91,8 %) Ezetimib und zwei Patienten (4,1 %) wurden mit Anionenaustauschern behandelt.

Insgesamt war die Studienpopulation hinsichtlich der Verteilung von demografischen und krankheitsspezifischen Eigenschaften zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie TESLA vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von TESLA auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TESLA sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Sie wurde in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industriestaaten

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

durchgeführt. Hinsichtlich demografischer und ethnischer Eigenschaften sind die Studienpopulationen mit denen der deutschen Gesamtpopulation vergleichbar.

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			
TESLA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TESLA ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie (Amgen Inc 2014). Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans und des zentralen validierten Systems IVRS. Die randomisierte Phase der Studien wurde doppelblind durchgeführt, d. h. Untersucher und Patient waren verblindet. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung stratifiziert. Die Studienmedikation, aktive Wirkstoffe und Placebo (Standardtherapie), hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung. Die Verabreichung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die detaillierte Einschätzung des Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen kann dem Anhang 4-F entnommen werden.

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.

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

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	Therapieabbruch aufgrund von UE
TESLA	ja	ja	ja	ja	ja
C: Cholesterin; AESI: Adverse events of special interest; LDL: Low density lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein(a); UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

Ergebnisse der ITT-Analyse

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 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
TESLA	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (primärer Endpunkt). FAS-Population ¹ .
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
C: Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; LDL: 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
TESLA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie TESLA

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten an Tag eins und in Woche vier, sechs, acht und zwölf entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf war als primärer Endpunkt definiert. Für den primären Endpunkt wurden ultrazentrifugierte und kalkulierte LDL-C-Werte erhoben. Für die ultrazentrifugierten Werte wurde zunächst VLDL-C durch Ultrazentrifugation von den anderen Lipoproteinen getrennt. Anschließend konnte das LDL-C anhand der Gesamtcholesterinmenge abzüglich des HDL-C bestimmt werden. Die kalkulierten LDL-C-Werte wurden anhand der Friedewaldformel bestimmt.

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

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	Standardtherapie ^a				Evolocumab + Standardtherapie ^a				Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^b MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^b MW (SE)	MWD ^c [95 %-KI]	SE	p-Wert
TESLA											
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie– FAS-Population^d											
	16	335,8 (146,0)	363,8 (164,3)	7,88 (5,26)	33	356,0 (134,5)	274,2 (161,2)	-23,05 (3,78)	-30,93 [-43,86; -18,00]	6,42	<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
N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.
b: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.
c: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz im Vergleich gegen Standardtherapie, Angabe in %.
d: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

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

Die Behandlung mit Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Standardtherapie (adj. MWD -30,93 %, 95 %-KI [-43,86 %; -18,00 %], p-Wert < 0,001) von Studienbeginn bis Woche zwölf (Tabelle 4-18).

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 420 mg q2w oder 420 mg qm steht eine Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014), weshalb keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

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 4-19: Operationalisierung der Veränderung des Lp(a)-Wertes

Studie	Operationalisierung
TESLA	Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf (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 4-20: 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
TESLA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie TESLA

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten am Tag eins und in Woche 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 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 Dosisfrequenz (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 4-21: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Standardtherapie ^a				Evolocumab + Standardtherapie ^a				Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^b MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^b MW (SE)	MWD ^c [95 %-KI]	SE	p-Wert
TESLA											
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie– FAS-Population^d											
	16	150,4 (115,0)	154,6 (116,7)	2,43 (5,49)	33	91,1 (88,8)	76,4 (79,2)	-9,40 (4,07)	-11,83 [-25,48; 1,82]	6,77	0,088

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Lp(a): Lipoprotein(a); LSM: Least squares means; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

N = Anzahl aller randomisierten Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.

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

c: Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz im Vergleich gegen Standardtherapie, Angabe in %.

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

Die Behandlung mit Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie resultierte in einer prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zur Standardtherapie (adj. MWD - 11,83 %, 95 %-KI [-25,48 %; 1,82 %], p-Wert = 0,088) von Studienbeginn bis Woche zwölf (Tabelle 4-21). Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant.

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab 420 mg q2w oder 420 mg qm steht eine Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014), weshalb eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wird.

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 4-22: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
TESLA	Unerwünschte Ereignisse: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment ¹ . AESI: Anteil Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • diabetesbezogenen UE • Hepatitis C bezogenen Ereignissen • Hypersensitivitäts-Ereignissen • UE an Einstichstelle • muskelbezogenen UE • Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen. FAS-Population – Actual treatment ¹ . UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.
Quelle: (Amgen Inc 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 die Behandlung entsprach während der Studie nicht mehr der randomisierten Gruppe, dann 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 4-23: 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
TESLA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TESLA

Die Gesamtrate der UE war operationalisiert als der Anteil der Patienten mit UE nach zwölf Wochen. Als UE wurden alle medizinischen UE 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 der Krankenakten der Patienten aufgenommen wurden. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung verschlimmert haben. 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 zusammenhängt. Zur Kodierung wurde das „Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert.

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 UE von indikationsspezifischem Interesse 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, es sei denn die Behandlung entsprach während der Studie nicht mehr der randomisierten Gruppe, dann 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 4-24: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a														p-Wert ^b
	Standardtherapie ^a		Evolocumab + Standardtherapie ^a		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]		
TESLA															
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie– FAS-Population^c															
	16	10 (62,5)	33	12 (36,4)	0,34	0,63	[0,10; 1,18]	0,58	0,30	[0,32; 1,05]	-26,1*	14,7	[-55,0; 2,7]	0,127	

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.
a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.
b: Basierend auf Fishers exaktem Test.
c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab plus Standardtherapie gegen Standardtherapie wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Tabelle 4-25: Ergebnisse zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a														p-Wert ^b
	Standardtherapie ^a		Evolocumab + Standardtherapie ^a		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)				
	Inzidenz		Inzidenz		Pt			Pt			Pt				
	N	n (%)	N	n (%)	Est	SE	[95 %-KI]	Est	SE	[95 %-KI]	Est	SE	[95 %-KI]		
TESLA															
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie– FAS-Population^c															
	16	1 (6,3)	33	0 (0,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	-6,3*	6,1	[-18,1; 5,6]	0,327	
<p>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.</p> <p>a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib. b: Basierend auf Fishers exaktem Test. c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab plus Standardtherapie gegen Standardtherapie wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.</p>															

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Standardtherapie ^a		Evolocumab + Standardtherapie ^a		Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a									p-Wert ^b
	Inzidenz		Inzidenz		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			
	N	n (%)	N	n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
TESLA														
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie– FAS-Population^c														
	16	0 (0,0)	33	1 (3,0)	-	-	[-; -]	-	-	[-; -]	3,0*	3,0	[-2,8; 8,9]	1,000
<p>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. a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib. b Basierend auf Fishers exaktem Test. c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. *: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab plus Standardtherapie gegen Standardtherapie wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten ggf. Richtung geändert.</p>														

Bei 36,4 % der Patienten im Evolocumab-Arm und 62,5 % der Patienten im Vergleichsarm trat ein UE auf. Die Gesamtrate von UE war demnach bei der Behandlung mit Evolocumab plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie leicht, aber nicht signifikant geringer (RR 0,58 (0,30), 95 %-KI [0,32; 1,05], p-Wert = 0,127) (Tabelle 4-24).

Die Inzidenz von UEs an der Einstichstelle lag mit 0,0 % im Evolocumab-Arm ebenfalls geringer im Vergleich zum Vergleichsarm (6,3%). Dieser Unterschied ist geringfügig und nicht signifikant (ARR -6,3 % (6,1 %), 95 %-KI [-18,1 %; 5,6 %], p-Wert = 0,327) (Tabelle 4-25).

Unerwünschte Transaminasenerhöhungen und Leberfunktionsstörungen traten minimal häufiger im Evolocumab-Arm (3,0 %) als im Vergleichsarm auf (0,0 %) (Tabelle 4-26). Dieser Unterschied ist minimal und nicht signifikant (ARR 3,0 % (3,0 %), 95 %-KI [-2,8 %; 8,9 %], p-Wert = 1,000).

In keinem der Studienarme traten Hepatitis C bezogene Ereignisse, diabetesbezogene UE, unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse oder muskelbezogene UE auf. Auf eine Ergebnisdarstellung dieser Endpunkte wird deshalb 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 420 mg q2w oder 420 mg qm steht eine Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

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 4-27: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
TESLA	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE über zwölf Wochen.</p> <p>SUE waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödliche UE • lebensbedrohliche UE • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung durch UE • dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch UE • kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt • oder ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis. <p>FAS-Population – Actual treatment¹.</p> <p>UE wurden nach MedDRA kodiert und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt.</p>
Quelle: (Amgen Inc 2014)	
<p>FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>1: FAS-Population - Actual treatment: alle randomisierten Patienten, es sei denn 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 4-28: 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
TESLA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie TESLA

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 zusammenhängt. Zur Kodierung wurde das „MedDRA version 16.1“ verwendet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term) tabellarisch dargestellt. Falls ein SUE auftrat, wurde dieses im CRF mit einer Angabe über die Schwere des SUE erfasst. Alle Patienten wurden entsprechend ihrer zugeordneten Behandlungsgruppe in der FAS-Population analysiert.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) waren bezüglich der Behandlung verblindet, 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.

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

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.

Bei den Auswertungen zu SUE konnte in keinem der beiden Studienarme ein Ereignis beobachtet werden. Auf eine Ergebnisdarstellung wird deshalb verzichtet. Dementsprechend traten keine tödlichen UE auf, weshalb auch hier auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet wird.

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 420 mg q2w oder 420 mg qm steht eine Studie zur Verfügung (Amgen Inc 2014), weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

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 4-29: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
TESLA	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 (engl. 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 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
TESLA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie TESLA

Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die zugeordnete Therapie über zwölf Wochen abbrechen. Als UE wurden alle medizinischen unerwünschten Ereignisse erfasst, die bei einem Patient während der Studie auftraten. Das UE musste nicht zwingend im kausalen Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete, wurde der Grund im CRF aufgenommen.

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfer) 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.

Bei den Auswertungen zu Therapieabbruch aufgrund von UE konnte in keinem der beiden Studienarme ein Ereignis beobachtet werden. Auf eine Ergebnisdarstellung wird deshalb 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 420 mg q2w oder 420 mg qm steht eine 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 4-31).

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

Tabelle 4-31: Übersicht über die Subgruppen in der Studie TESLA

Merkmal	Subgruppen
Alter	< Median, ≥ Median
Altersgruppe	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Ethnische Herkunft	Schwarz, kaukasisch, andere
LDL-C-Wert beim Screening	< 420 mg/dl (10,9 mmol/l), ≥ 420 mg/dl
LDLC-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
PCSK9 zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9	

Einige Subgruppen enthalten weniger als zehn Patienten, womit die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Subgruppe eingeschränkt ist (Amgen Inc 2014). Aufgrund des kleinen Patientenkollektives von 49 Patienten, konnten Subgruppen mit a priori mehr als drei Attributen (z. B. geografische Region) nicht dargestellt werden.

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 der Zelen's Exact Test als Interaktionstest verwendet. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen.

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im LDL-C**Subgruppenanalyse für Veränderung im LDL-C-Wert**

Tabelle 4-32: Interaktionstest 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 ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population ^b		
TESLA		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,97
Alter	< Median, ≥ Median	p = 0,92
Altersgruppen	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre	p = 0,78
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
LDL-C-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,052
LDL-C-Wert beim Screening	< 420 mg/dl [10,9 mmol/l], ≥ 420 mg/dl	p = 0,026
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,26
Quelle: Amgen Inc 2015		
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9		
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.		
a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		

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 LDL-C-Wert nach Ultrazentrifugation zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median). Des Weiteren konnte ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Subgruppe LDL-C-Wert beim Screening mit < 420 mg/dl [10,9 mmol/l], ≥ 420 mg/dl festgestellt werden.

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

Tabelle 4-33: Subgruppenanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Standardtherapie ^a				Evolocumab + Standardtherapie ^a				Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a		
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^b MW (SE)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert zu Studienende MW (SD)	Änderungen von Studienbeginn zu Studienende ^b MW (SE)	MWD ^c [95 %-KI]	SE	p-Wert
TESLA											
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population^d											
LDL-C-Wert zu Studienbeginn (< Median, ≥ Median (359,5 mg/dl))											
< 359,5	7	198,7 (46,3)	216,8 (71,6)	4,59 (8,49)	17	246,6 (66,3)	154,5 (60,7)	-41,10 (9,01)	-45,69 [-62,32; -29,06]	8,01	<0,001
≥ 359,5	9	442,5 (95,6)	461,8 (130,4)	3,88 (7,97)	16	472,1 (77,4)	402,4 (133,2)	-15,72 (6,70)	-19,60 [-40,99; 1,79]	10,30	0,071
LDL-C-Wert beim Screening (< 420 mg/dl, ≥ 420 mg/dl)											
< 420	11	267,4 (102,0)	296,7 (117,0)	3,23 (7,33)	21	269,7 (76,7)	166,1 (64,3)	-41,86 (7,84)	-45,09 [-57,13; -33,05]	5,88	<0,001
≥ 420	5	486,5 (112,7)	498,0 (172,8)	1,56 (11,46)	12	507,0 (53,4)	451,2 (100,9)	-7,65 (7,50)	-9,21 [-38,46; 20,04]	13,70	0,51
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.											
a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.											
b: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.											
c :Berechnet mittels adjustierter LSM, Therapiedifferenz im Vergleich gegen Standardtherapie, Angabe in %.											
d :FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.											

Im Hinblick auf den LDL-C-Wert zu Studienbeginn ($<$ Median, \geq Median (359,5 mg/dl)) wurde eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes in der Subgruppe $<$ Median (359,5 mg/dl) durch die Behandlung mit Evolocumab plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie alleine erreicht (LDL-C-Wert zu Studienbeginn ($<$ Median): adj. MWD -45,69, 95 %-KI [-63,32; -29,06], p-Wert $<$ 0,001; LDL-C-Wert zu Studienbeginn (\geq Median): adj. MDW -19,60, 95 %-KI [-40,99; 1,79], p-Wert = 0,071) (Tabelle 4-33). Der Effekt bezüglich des LDL-C-Wertes zu Studienbeginn ist gleichgerichtet, jedoch nur in der Subgruppe $<$ Median (359,9 mg/dl) signifikant.

Im Hinblick auf den LDL-C-Wert beim Screening ($<$ 420 mg/dl, \geq 420 mg/dl) wurde ebenfalls eine höhere Senkung des LDL-C-Wertes in der Subgruppe LDL-C-Wert beim Screening $<$ 420 mg/dl durch die Behandlung mit Evolocumab plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie alleine erreicht (LDL-C-Wert beim Screening ($<$ 420 mg/dl): adj. MWD -45,09, 95 %-KI [-57,13; -33,05], p-Wert $<$ 0,001; LDL-C-Wert beim Screening (\geq 420 mg/dl): adj. MWD -9,21, 95 %-KI [-38,46; 20,04], p-Wert = 0,51) (Tabelle 4-33). Der Effekt bezüglich des LDL-C-Wertes beim Screening war gleichgerichtet und das Ergebnis lediglich in der Subgruppe mit LDL-C-Wert $<$ 420 mg/dl signifikant.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)-Wertes**Subgruppenanalyse für Veränderung des Lp(a)-Wertes**

Tabelle 4-34: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population ^b		
TESLA		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,53
Alter	< Median, ≥ Median	p = 0,85
Altersgruppen	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
LDL-C-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,84
LDL-C-Wert beim Screening	< 420 mg/dl [10,9 mmol/l], ≥ 420 mg/dl	p = 0,27
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,33
Quelle: Amgen Inc 2015		
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9		
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.		
a: Berechnet nach dem Repeated measures linear effects-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Dosierungsfrequenz, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		

Für die Subgruppenanalyse zur „Veränderung des Lp(a)-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf ergaben sich für keine der Subgruppen Hinweise oder Belege für eine Interaktion mit der Behandlung. Auf eine Darstellung von Ergebnissen wird daher verzichtet.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE***Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE***

Tabelle 4-35: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population ^b		
TESLA		
Geschlecht	männlich; weiblich	p = 0,561
Alter	< Median, ≥ Median	p = 1,000
Altersgruppen	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre	p = 1,000
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	p = 0,060
LDL-C-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 1,000
LDL-C-Wert beim Screening	< 420 mg/dl [10,9 mmol/l], ≥ 420 mg/dl	p = 0,529
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	p = 0,508
Quelle: Amgen Inc 2015		
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9		
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelen's exaktem Test berechnet.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE“ über zwölf Wochen ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe ethnische Herkunft. Ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert < 0,05) mit der Behandlung konnte für keine Subgruppe festgestellt werden.

Tabelle 4-36: Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab + Standardtherapie ^a vs. Standardtherapie ^a													
	Standardtherapie ^a		Evolocumab + Standardtherapie ^a		Odds Ratio			Relatives Risiko			Absolute Risikoreduktion (%)			p-Wert ^b
	N	Inzidenz n (%)	N	Inzidenz n (%)	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	Pt Est	SE	[95 %-KI]	
TESLA														
Patienten mit homozygot familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population^c														
Ethnische Herkunft – n (%)														
kaukasisch	15	10 (66,7)	29	8 (27,6)	0,19	0,69	[0,05; 0,73]	0,41	0,35	[0,21; 0,82]	-39,1*	14,7	[-68,0; -10,2]	0,023
Schwarz	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Andere	1	0 (0,0)	4	4 (100,0)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	100,0*	0,0	[100,0; 100,0]	0,200

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 (FAS-Population).
a: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.
b: p-Wert wurde für jede Subgruppe nach Fisher's exaktem Test berechnet, der Interaktions-p-Wert nach Zelen's exaktem Test.
c: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
*: Aufgrund des Vergleichs von Evolocumab plus Standardtherapie gegen Standardtherapie wurde das Vorzeichen entsprechend des Effekts angepasst, um eine konsistente Darstellung zu gewährleisten.

Im Hinblick auf die ethnische Herkunft (kaukasisch, schwarz, andere) wurde eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von UE über zwölf Wochen in der Subgruppe kaukasisch durch die Behandlung mit Evolocumab plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie erreicht (RR 0,41 (0,35), 95 %-KI [0,21; 0,82], p-Wert = 0,023). Bei Patienten anderer ethnischer Herkunft traten zwar häufiger UE im Evolocumab plus Standardtherapie-Arm auf (ARR 100,0 % (0,0 %), 95 %-KI [100,0 %; 100,0 %], p-Wert = 0,200) (Tabelle 4-36), aufgrund der zu geringen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen ist der Unterschied jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Die Effekte bezüglich der ethnischen Herkunft waren heterogen in den einzelnen Subgruppen und das signifikante Ergebnis war mit dem Gesamteffekt zur Inzidenz von UE über zwölf Wochen gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation der ethnischen Herkunft auf die Inzidenz von UE aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

AESI

In der TESLA Studie traten keine Hepatitis C bezogene Ereignisse, diabetesbezogene UE, unerwünschte Hypersensitivitäts-Ereignisse oder muskelbezogene UE auf. Daher wird auf eine Darstellung von Ergebnissen von Subgruppeninteraktionen verzichtet.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle

Tabelle 4-37: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population ^b		
TESLA		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Alter	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
LDL-C-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C-Wert beim Screening	< 420 mg/dl [10,9 mmol/l], ≥ 420 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Quelle: Amgen Inc 2015		
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9		
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelen's exaktem Test berechnet.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von UE an der Einstichstelle“ über zwölf Wochen konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da im Evolocumab-Arm bei keinem der Patienten UE dieser Art auftraten. Damit liegen für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen

Tabelle 4-38: 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 ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – FAS-Population ^b		
TESLA		
Geschlecht	männlich; weiblich	nicht berechenbar
Alter	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Altersgruppen	< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre	nicht berechenbar
Ethnische Herkunft	kaukasisch, schwarz, andere	nicht berechenbar
LDL-C zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
LDL-C beim Screening	< 420 mg/dl [10,9 mmol/l], ≥ 420 mg/dl	nicht berechenbar
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	nicht berechenbar
Quelle: Amgen Inc 2015		
C: Cholesterin; LDL: Low density lipoprotein; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9		
*: Standardtherapie: mind. Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib.		
a: Interaktions-p-Wert wurde nach Zelen's exaktem Test berechnet.		
b: FAS-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.		

Bezüglich der Subgruppenanalyse zur „Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen“ über zwölf Wochen konnten keine Interaktions-p-Werte ermittelt werden, da in beiden Behandlungsarmen bei keinem der Patienten UE dieser Art auftraten. Damit liegt für die Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen für keine der Subgruppen ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE

In der TESLA Studie traten keine SUE auf. Daher wird auf eine Darstellung von Ergebnissen von Subgruppeninteraktionen auch im Hinblick auf tödliche SUE verzichtet.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE

In der TESLA Studie trat kein Therapieabbruch aufgrund von UE auf. Daher wird auf eine Darstellung von Ergebnissen von Subgruppeninteraktionen verzichtet.

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 Zusatznutzens von Evolocumab 420 mg q2w oder 420 mg qm als Ergänzung der maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung (Standardtherapie) bei Patienten mit HoFH, basierend auf den Daten der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie TESLA. Im Folgenden werden die Ergebnisse der TESLA-Studie zusammengefasst. Die Zusammenfassung der Ergebnisse beschreibt nur Effektmodifikationen, für die der Endpunkt in der gesamten Zulassungspopulation statistisch signifikant war und für die sich ein Beleg (Interaktions p-Wert < 0,05) oder ein Hinweis (Interaktions p-Wert < 0,2) auf eine Effektmodifikation ergab.

Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Therapie mit Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie resultierte in einer statistisch signifikanten prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Standardtherapie (adj. MWD -30,93 %, 95 %-KI [-43,86 %; -18,00 %], p-Wert < 0,001) von Studienbeginn bis Woche zwölf.

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

Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes

Die Behandlung mit Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie resultierte in einer prozentualen Senkung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zur Standardtherapie (adj. MWD -11,83 %, 95 %-KI [-25,48 %; 1,82 %], p-Wert = 0,088) von Studienbeginn bis Woche zwölf. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant.

Für die Subgruppenanalyse zur Veränderung des Lp(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf ergaben sich für keine der Subgruppen Hinweise oder Belege für eine Interaktion mit der Behandlung.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate von UE war bei der Behandlung mit Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie leicht, aber nicht signifikant geringer (62,5 % vs. 36,4 %, RR 0,58 (0,30), 95 %-KI [0,32; 1,05], p-Wert = 0,127). Die Inzidenz von UE an der Einstichstelle lag im Evolocumab-Arm geringfügig und nicht signifikant höher als im Standardtherapie-Arm (0,0 % vs. 6,3 %; ARR -6,3 % (6,1 %), 95 %-KI [-18,1 %; 5,6 %], p-Wert = 0,327). Hingegen traten unerwünschte Transaminasenerhöhungen und Leberfunktionsstörungen minimal, aber nicht signifikant häufiger im Evolocumab plus Standardtherapie-Arm im Vergleich zum Standardtherapie-Arm auf (3,0 % v.s 0,0 %; ARR 3,0 % (3,0 %), 95 %-KI [-2,8 %; 8,9 %], p-Wert = 1,000).

Bezüglich der Subgruppenanalyse zu UE ergab sich bei Untersuchung der Inzidenz von UE über zwölf Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert < 0,2) zwischen der Behandlung und der Subgruppe ethnische Herkunft. Die Ergebnisse waren jedoch heterogen bei Patienten mit kaukasischer Herkunft (RR 0,41 (0,35), 95 %-KI [0,21; 0,82], p-Wert = 0,023) und anderer ethnischer Herkunft (ARR 100,0 % (0,0 %), 95 %-KI [100,0 %; 100,0 %], p-Wert = 0,200), und waren bei der signifikanten Subgruppe kaukasischer Ethnie mit dem Gesamteffekt gleichgerichtet. Daher konnte eine Effektmodifikation der ethnischen Herkunft auf die Inzidenz von UE über zwölf Wochen durch die Behandlung mit Evolocumab 420 mg qm aus der Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden. Für die Subgruppenanalysen zu den Hepatitis C bezogenen Ereignissen, diabetesbezogenen UE, unerwünschten Hypersensitivitäts-Ereignissen und muskelbezogenen UE lag für keine der Subgruppen ein Hinweis oder ein Beleg auf eine Interaktion vor, da in keinem Studienarm Ereignisse aufgetreten waren.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei den Auswertungen zu SUE konnte in keinem der beiden Studienarme ein Ereignis beobachtet werden. Somit konnte kein Vergleich zwischen Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie und Standardtherapie bezüglich SUE durchgeführt werden.

Eine Subgruppenanalyse zur Inzidenz von SUE war aus diesem Grund nicht erforderlich.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Bei den Auswertungen zu Therapieabbruch aufgrund von UE konnte in keinem der beiden Studienarme ein Ereignis beobachtet werden. Somit konnte kein Vergleich zwischen Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie und der Standardtherapie durchgeführt werden.

Eine Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Therapieabbruch aufgrund von UE über zwölf Wochen war aus diesem Grund nicht erforderlich.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte von Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie 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 4-39: 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 4-40: 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 4-41: 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 4-42: 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 4-43: 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 herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-45: 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 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

Es wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen. Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es wurde keine nicht randomisierte Studie herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-47: 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, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Darstellung des Nutzens und des Zusatznutzens von Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten mit HoFH steht die direkt vergleichende Studie TESLA zur Verfügung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie bei erwachsenen und adoleszenten HoFH-Patienten ab dem zwölften Lebensjahr. Der präsentierte Vergleich ist aus den folgenden Gründen als geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens zu betrachten:

Alle Patienten in der Studie erhielten eine individualisierte Standardtherapie, wobei 100 % der Patienten ein Statin und 91,8 % zusätzlich Ezetimib erhielten. Diese Standardtherapie kann demnach als maximal tolerierte/verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie definiert werden. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten entweder Evolocumab oder Placebo

zusätzlich zu dieser Standardtherapie. Der gemessene Effekt von Evolocumab entspricht also dem additiven Effekt, welchen Evolocumab überdies zur Standardtherapie bei diesen Patienten hat. Aufgrund der Schwere der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass diese im Versorgungsalltag der maximal verfügbaren medikamentösen Therapie bei Patienten mit HoFH entspricht. Aus ethischen Gründen ist ein anderes Studiendesign, in welchem die bereits optimierte, aber nicht ausreichende Standardtherapie oder Teile davon einem Teil der Patienten vorenthalten wird, nicht akzeptabel. Konsequenterweise kann der Zusatznutzen, den Evolocumab diesen Patienten bietet, nur anhand des additiven Effekts von Evolocumab zur Standardtherapie gemessen werden. Dieses Vorgehen ist analog zu den Bewertungsverfahren zu Telaprevir, Boceprevir und Belimumab zu sehen (G-BA 2012a, 2012b, 2012c), in welchen der Zusatznutzen des zu bewertenden Medikaments ebenfalls als Ergänzung zu einer in beiden Studienarmen enthaltenen Standardtherapie gemessen wurde. Außerdem entspricht das Vorgehen dem Einsatz von Evolocumab im Therapiealltag der Patienten mit HoFH, da eine Patientengruppe, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Behandlungsalltag in dieser Indikation äußerst selten sein dürfte. Daher ist der Vergleich gegen eine festgelegte maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nicht möglich. Wie dem Wortprotokoll zur mündlichen Stellungnahme von Lomitapid vom 29.04.2014 zu entnehmen ist, akzeptiert der G-BA diese Haltung: „Wo ist dann die Grenze, die die Ethik zieht? In manchen Bereichen, gerade wie hier bei Menschen in jungem Alter, kann man wohl nicht um der reinen Evidenz Willen eine Gruppe möglicherweise im Kontrollarm „verhungern“ zu lassen, ihnen bestimmte Vorteile nicht zugänglich zu machen.“ (G-BA 2014a). Der Vergleich gegen LDL-Apherese als „ultima ratio“ ist dagegen schwierig, da die Apherese nur in wenigen Ländern und dort nicht flächendeckend zur Verfügung steht (G-BA 2014a). Es wäre also nicht zielführend entsprechende Patienten mit HoFH zu rekrutieren, die für eine klinische Studie geeignet sind und zusätzlich die Option einer Apherese-Behandlung haben. Grundsätzlich können die besten therapeutischen Ergebnisse im Sinne einer Absenkung der LDL-C-Konzentration für diese besonders belasteten Patienten durch eine Kombination einer Behandlung mit Evolocumab und einer LDL-Apherese erzielt werden (Bruckert et al. 2014). Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt in ihren Leitlinien für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie wie der HoFH, die das Therapieziel unter einer maximalen lipidsenkenden Behandlung nicht erreichen, die Durchführung einer zusätzlichen LDL-Apherese (AkdÄ 2012). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Aufteilung der ZVT in eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie auf der einen Seite und der LDL-Apherese auf der anderen Seite nicht zielführend zu sein. Zusammenfassend lässt sich auf Basis der TESLA-Studie ein Zusatznutzen im Vergleich zur maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung ableiten.

Nach der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2014b).

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte und übriges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Gruppen sichergestellt war. 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.

Laut der Leitlinie der ESC und EAS und der Leitlinie der AkdÄ handelt es sich bei Patienten mit HoFH per se um Hochrisikopatienten (AkdÄ 2012; Reiner et al. 2011). Deshalb haben die Ergebnisse zur Darstellung des Zusatznutzens eine hohe Aussagekraft für die Zielpopulation von Evolocumab.

Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend an der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. 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 Darstellung des Zusatznutzens verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant und valide (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Verwendung von Surrogatparametern wird in Abschnitt 4.5.4 begründet. Eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte wurde umgesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Aus den Studienergebnissen lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen von Evolocumab ableiten, endpunktspezifische Aspekte, die eine Abschwächung der Aussagekraft der Studie begründen könnten, liegen nicht vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Kategorisierung aus der Verfahrensordnung des G-BA verwendet (G-BA 2014b).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum vorliegenden Zusatznutzen für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des direkten Vergleichs dargestellt.

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

Tabelle 4-48: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie* vs. Standardtherapie*	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Veränderung des LDL-C-Wertes		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -30,93 % [-43,86 %; -18,00 %], 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 gering einzustufen. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse der FOURIER-Studie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht. Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus dem signifikanten Ergebnis des direkten Vergleichs.
Veränderung des Lp(a)-Wertes		
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Kein statistisch signifikanter Unterschied: MWD: -11,83 % [-25,48 %; 1,82 %], p-Wert = 0,088	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.
UE		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,58 [0,32; 1,05] OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: diabetesbezogene UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	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.
Anteil der Patienten mit AESI: Hypersensitivitätsereignisse	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.

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

Endpunkt	Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie* vs. Standardtherapie*	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie* vs. Standardtherapie*
Anteil der Patienten mit AESI: UE an der Einstichstelle	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: -6,3 % [-18,1 %; 5,6 %], p-Wert = 0,327 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: muskelbezogene UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
Anteil der Patienten mit AESI: Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: 3,0 % [-2,8 %; 8,9 %], p-Wert = 1,000 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: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	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, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse (engl. adverse events of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse</p> <p>*: maximal tolerierte/verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie</p>		

HoFH-Patienten sind trotz diätetischer Maßnahmen und Pharmakotherapie in maximal verträglicher Dosierung in nahezu allen Fällen nicht zufriedenstellend therapiert. Als einzige weitere Behandlungsoption steht die LDL-Apherese zur raschen und intensiven Absenkung

der LDL-C-Konzentration im Serum und damit zur Vermeidung einer rasch fortschreitenden Atherosklerose zur Verfügung. Dennoch ist anzumerken, dass es wenige Tage nach der Apherese-Behandlung zu einem beträchtlichen Rebound der LDL-C Konzentrationen kommt (Schuff-Werner et al. 2012). Dies ist insbesondere bei hohen LDL-C-Ausgangswerten, welche bei dieser Patientenpopulation vorherrscht, eine entscheidende Limitation dieser Therapie. Des Weiteren ist eine LDL-Apherese nicht flächendeckend verfügbar und mit hohem personellen und finanziellen Aufwand verbunden. Sie bedeutet zudem eine große Belastung für die Betroffenen mit Behandlungen von mehr als drei Stunden Dauer alle ein bis zwei Wochen. In Deutschland ist die LDL-Apherese zusätzlich an bestimmte Richtlinien gebunden, sodass im Therapiealltag nur ein kleiner Teil der für diese Prozedur grundsätzlich in Frage kommenden Patienten auch eine Apherese erhalten (siehe Kapitel 3.2.2 des Moduls 3C).

Das Erreichen der therapeutischen Ziele wurde für Evolocumab in der methodisch hochwertigen TESLA-Studie im Verhältnis zur maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung (Standardtherapie) geprüft. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Patientenpopulation, Patienten mit HoFH, Responder-Analysen mit LDL-C-Zielwerten von 100 mg/dl oder 70 mg/dl nicht zielführend sind. Ausschlaggebend dafür sind folgende Gründe: In der Restaktivität des LDL-C-R unterscheiden sich Patienten mit HoFH erheblich von anderen Patienten für die eine LDL-C-Absenkung indiziert ist. HoFH-Patienten mit fehlender LDL-R-Aktivität (LDL-R-negative, < 2 % Restaktivität) weisen gegenüber Patienten mit fehlerhaftem LDL-R (LDL-R-defective, 2-25 % Restaktivität) höhere LDL-C-Konzentrationen und eine schlechtere klinische Prognose auf (Bertolini et al. 2013; Cuchel et al. 2014; Haitas et al. 1990). Das Ausmaß der residualen Aktivität des LDL-R korreliert invers mit den LDL-C-Plasmaspiegeln und folglich mit dem kardiovaskulären Risiko (Cohen und Hobbs 2013; Cuchel et al. 2014; Raal und Santos 2012). Aufgrund verschiedener Statusvarianten der LDL-R-Mutationen ist nicht mit einem einheitlichen Ansprechen der Patienten bezüglich der LDL-C-Reduktion zu rechnen. Eine Mittelung der Daten im Rahmen der TESLA-Studie für eine Responder-Analyse ist daher nicht sinnvoll (Snapinn und Jiang 2007). Des Weiteren sind die Ausgangslevel an LDL-C mit einem durchschnittlichen Wert von 441,7 mg/dl (SD 113,3 mg/dl) so hoch, dass die Zielwerte in der Praxis nicht erreicht werden können (Nordestgaard et al. 2013), auch wenn diese bei diesen Patienten weiterhin das ultimative Ziel der Therapie darstellen. Im klinischen Versorgungsalltag werden diese nach einmaliger Gabe von einer weiteren Behandlung ausgeschlossen, dies wird innerhalb einer klinischen Studie nicht adäquat abgebildet. In der deutschen Leitlinie wird für Hochrisikopatienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko bei Patienten mit monogener familiärer Hyperlipidämie, unter die auch die HoFH zählt, daher auch die LDL-C Senkung um 30-40 % explizit als Ziel genannt (AkdÄ 2012). Als Zusatznutzen wird daher diese Senkung um 30-40 % oder alternativ jede mögliche weitere Senkung von LDL-C gewertet, die über die durch die bis dato maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie erreicht werden kann. Demzufolge ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit HoFH die Größenordnung der absoluten LDL-C-Reduktion.

Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Ergebnissen für die Wirksamkeitsendpunkte Senkung von LDL-C und Lp(a).

Für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ konnte unter Evolocumab eine statistisch signifikante, patientenrelevante LDL-C-Senkung im Vergleich zur maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (Standardtherapie) gezeigt werden. Die Mittelwertdifferenz betrug für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn -30,93 % (95 %-KI [-43,86 %; -18,00 %], p-Wert < 0,001). Dies entspricht einer in den Leitlinien als Ziel vorgegebenen Senkung von 30-40 % noch zusätzlich zur schon erreichten Senkung durch die Standardtherapie.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Lp(a)-Wertes“ im Vergleich zu Studienbeginn konnte unter Evolocumab keine statistisch signifikante höhere Senkung erreicht werden. Die Mittelwertdifferenz betrug -11,83 % (95 %-KI [-25,48 %; 1,82 %], p-Wert = 0,088) erreicht werden. Da für diesen Endpunkt das Ergebnis nicht signifikant ist, wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der beiden genannten Wirksamkeitsendpunkte lässt sich auf Grundlage der signifikanten LDL-C Senkung, welche die Zielvorgaben der AkdÄ von einer Senkung um 30-40 % erreicht, mindestens ein **geringer** Zusatznutzen ableiten. Da die Ergebnisse der großen Endpunktstudie FOURIER 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 plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie gefordert.

Verringerung der Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Sicherheitsendpunkten Gesamtrate der UE, den AESI, UE die zum Therapieabbruch führen und SUE.

Insgesamt zeigte sich für keinen Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter Evolocumab und Patienten unter Behandlung mit der maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie.

Für den Endpunkt „Inzidenz von UE“ ergab sich ein RR von 0,58 (95 %-KI [0,32; 1,05]). Auf Basis der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes und dem Ausmaß des Effekts 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 relevanten Unterschieden in der Inzidenz von Ereignissen. Die ARR für UE an der Einstichstelle betrug -6,3 % (95 %-KI [-18,1 %; 5,6 %], p-Wert = 0,327). Auch die Ereignisrate für den Anteil der Patienten mit Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen ergab sich eine ARR von 3,0 % (95 %-KI [-2,8 %; 8,9 %], p-Wert = 1,000). Für die Endpunkte diabetesbezogene UE, Hepatitis C bezogene Ereignisse, Hypersensitivitäts-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 ableiten.

Der Anteil der Patienten mit SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte im direkten Vergleich keine relevanten Unterschiede, in keiner Gruppe trat ein Ereignis auf. RR, OR und ARR konnten daher nicht berechnet werden.

Insgesamt lässt sich in der Kategorie Verringerung der Nebenwirkungen kein Hinweis auf einen größeren Schaden ableiten.

Verlängerung des Überlebens

Die Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den unter den SUE subsummierten tödlichen unerwünschten Ereignissen.

Für das Mortalitätsrisiko ist bei der Behandlung mit Evolocumab als Ergänzung zur Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie 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 liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, 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 maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie auf Basis der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“. Aufgrund der methodischen Güte der TESLA-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als Hinweis anzusehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV (BMG 2014) als **gering** einzustufen, da eine im Verhältnis zur maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird.

Die Senkung des LDL-C ist von besonderer Bedeutung für Patienten mit HoFH, da sie typischerweise LDL-C-Werte von $> 500\text{mg/dl}$ aufweisen, die schon frühzeitig zu kardiovaskulären Ereignissen und zum Tod führen (Cuchel et al. 2014). Der positive Zusammenhang einer lipidsenkenden Therapie mit einer Verlängerung des Überlebens wurde in einer Studie in Südafrika bestätigt, in der von 1972 bis 2009 der Effekt einer lipidsenkenden Behandlung bei 149 Patienten mit HoFH untersucht wurde. Bei einer LDL-C-Senkung von nur 26,4 % betrug die Hazard Ratio für den Endpunkt Mortalität 0,34 (95 %-KI [0,14; 0,86], p-Wert = 0,02). Die EAS empfiehlt daher eine weitest mögliche, kumulative Senkung des LDL-C-Spiegels mittels verschiedener lipidsenkender Therapien und stellt das Potential dieser in Zusammenhang: Durch Ezetimib kann eine Senkung von 10-15 % zusätzlich zu einem Statin erreicht werden (Gagné et al. 2002), was eine halb so hohe Senkung im Vergleich zu Evolocumab bedeutet. Dies untermauert den Zusatznutzen durch Evolocumab im Vergleich zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie, zu der Ezetimib als Ergänzung zu Statinen gehört. Der **geringe** Zusatznutzen

erstreckt sich also über eine für die Patientinnen und Patienten relevante Senkung des LDL-C auf die Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) in der weiteren Krankengeschichte. 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). Erste Auswertungen zeigen einen klaren Trend zugunsten von Evolocumab (Sabatine et al. 2015). Hier 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. Die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Outcome-Studie FOURIER (20110118) wird für Mitte 2017 erwartet. Die FOURIER-Studie soll bewerten, ob die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo (beide Arme in Kombination mit einer Standardtherapie) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Da der endgültige Beweis für den direkten Zusammenhang der LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos für Evolocumab 2017 erwartet wird, wird an dieser Stelle ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Evolocumab für die Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ gefordert.

In der Kategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte belegt werden, dass Evolocumab der maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (Standardtherapie) nicht unterlegen ist und somit kein größerer Schaden entsteht. Im Kontext der Ergebnisse für den Endpunkt AESI ist für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie relevant, dass es keine Aggravation von Statin-assoziierten Nebenwirkungen gab, die durch die AESI abgebildet werden. Dies ist im klinischen Versorgungsalltag von beträchtlicher Bedeutung und stellt einen großen zusätzlichen Nutzenaspekt dar. Die Kategorie „Verbesserung der Lebensqualität“ ist nicht besetzt, so dass für diesen Bereich keine direkten Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können.

Der therapeutisch bedeutsame **nicht quantifizierbare** Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Behandlung der HoFH bedürfen und unter Standardtherapie nicht zufriedenstellend therapiert werden können, wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg. Auch wenn Unterschiede bei einzelnen Subgruppen zu verzeichnen waren, so bleibt aufgrund der Anzahl von 96 Interaktionstests (12 Endpunkte und 8 Subgruppen) eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse. Bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p = 0,05$) ist bei 96 Interaktionstest mit 5 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen; bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % ($p = 0,2$) ist bei 96 Interaktionstest sogar mit 19 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 maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie profitieren.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis oder Beleg auf Interaktion waren bis auf eine Ausnahme gleichgerichtet, sodass, eine zufallsbedingte Interaktion ausgeschlossen, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation im Vergleich zwischen Evolocumab und der maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie ableiten. Für den Endpunkt Gesamtrate UE an der

Einstichstelle und dem Subgruppenmerkmal ethnische Herkunft liegt ein Hinweis auf eine Interaktion mit einem nicht gleichgerichteten Ergebnis vor, die mit einem erhöhtem Risiko unter der maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie für das Subgruppenmerkmal Kaukasier einhergeht (RR: 0,41; 95%-KI [0,21; 0,82]). Hierfür lässt sich keine medizinische Rationale finden, sodass man von einem Zufallsbefund ausgehen kann. Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund ausschließlich 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 maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (Standardtherapie) in der Behandlung von HoFH-Patienten:

Gesamte Zielpopulation: 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 0 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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit homozygot familiärer Hypercholesterinämie.	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

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

für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurde keine nicht-randomisierte Studie verwendet.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Es wurde keine zusätzliche Bewertung auf Grundlage verfügbarer Evidenz vorgenommen, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 0). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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).

Tabelle 4-50: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikationen
TESLA	(Amgen Inc 2014)	(Clinicaltrials.gov 2012) (EUCTR 2012) (WHO ICTRP 2012a) (WHO ICTRP 2012b)	(Raal et al. 2015) (Raal und Honarpour 2014)

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 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*.
6. Amgen Inc 2014. *Studienbericht zu Studie 20110233 (TESLA). Data on file*.
7. Amgen Inc 2015. *Amgen 2015 zusätzliche Analysen C. Data on file*.
8. 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.
9. 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.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage*. Triple MPR Group GmbH, Bonn.
11. 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.
12. 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.
13. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A. und Nordestgaard B. G. 2012. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery*

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

- disease, and cholesterol-lowering medication. The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (11), S. 3956–3964.
14. Bertolini S., Pisciotto L., Rabacchi C. et al. 2013. *Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. Atherosclerosis* 227 (2), S. 342–348.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Bruckert E., Blaha V., Stein E. A. et al. 2014. *Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Patients with Genetic LDL Disorders (TAUSSIG): Efficacy and Safety in Patients with Familial Hypercholesterolemia Receiving Lipid Apheresis: Poster. AHA, 2014.*
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.

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

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Charité-Stoffwechselfzentrum 2015. *Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel: Lipoprotein (a)*. Verfügbar unter:
http://lipidambulanz.charite.de/klinik/informationen_fuer_ueberweisende_aerzte/theoretische_grundlagen, abgerufen am: 13.03.2015.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Clinicaltrials.gov 2012. *Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (TESLA): TESLA; 20110233; NCT01588496*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588496>, abgerufen am: 30.06.2015.
33. Clinicaltrials.gov 2013. *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.
34. 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.

35. Cohen J. C. und Hobbs H. H. 2013. *Simple genetics for a complex disease*. *Genetics*. Science (New York, N.Y.) 340 (6133), S. 689–690.
36. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H. N. et al. 2014. *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. *European heart journal* 35 (32), S. 2146–2157.
37. Dalton T. A. und Berry R. S. 1992. *Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin*. *The American Journal of Medicine* 93 (1), S. 10–104.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2012. *A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part A - Openlabel, Single-arm, Multicenter Pilot: TESLA; 20110233; EUdraCT 2011- 005399-40*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=A+two+part%2C+Phase+2%2F3+Study+to+Assess+the+Safety%2C+Tolerability+and+Efficacy+of+AMG+145+in+Subjects+With+Homozygous+Familial+Hypercholesterolemia+Part+A+-+Openlabel%2C+Single-arm%2C+Multicenter+Pilot>, abgerufen am: 30.06.2015.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Gagné C., Gaudet D. und Bruckert E. 2002. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. Circulation 105 (21), S. 2469–2475.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a. *Bekanntmachung [1420 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.22.2015.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.06.2015.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012c. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.06.2015.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012d. *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) 2012e. *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.

54. 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.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lomitapid.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-92/2014-04-29_Wortprotokoll_end_Lomitapid.pdf, abgerufen am: 27.06.2015.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *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.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file.*
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. 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.
66. Haitas B., Baker S. G., Meyer T. E., Joffe B. I. und Seftel H. C. 1990. *Natural history and cardiac manifestations of homozygous familial hypercholesterolaemia*. *The Quarterly journal of medicine* 76 (279), S. 731–740.
67. 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.
68. Heigl F., Hettich R., Lotz N. et al. 2015. *Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease*. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11789-015-0071-3.pdf>, abgerufen am: 12.03.2015.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden 4.2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 11.06.2015.

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

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. MacKay D., Hathcock J. und Guarneri E. 2012. *Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects*. *Nutrition reviews* 70 (6), S. 357–366.

89. Medpace Reference Laboratories 2011. *Standard operating procedures. Measuring Lipoprotein (a). Data on file.*
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Parhofer K. 2009. *Review of extended-release niacin/laropiprant fixed combination in the treatment of mixed dyslipidemia and primary hypercholesterolemia.* Vascular health and risk management 5, S. 901–908.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. Raal F. J. und Honarpour N. 2014. *Trial Evaluating Evolocumab, a PCSK9 Antibody, in Patients with Homozygous FH (TESLA): Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. European Atherosclerosis Society (EAS), 2014.
104. Raal F. J., Honarpour N., Blom D. J. et al. 2015. *Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet 85 (9965), S. 341–350.
105. Raal F. J., Pilcher G. J., Panz V. R. et al. 2011. *Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy*. Circulation 124 (20), S. 2202–2207.
106. Raal F. J. und Santos R. D. 2012. *Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment*. Atherosclerosis 223 (2), S. 262–268.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.

115. 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.
116. Schuff-Werner P., Fenger S. und Kohlschein P. 2012. *Role of lipid apheresis in changing times*. Clinical research in cardiology supplements 7 (Suppl 1), S. 7–14.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Shepherd J., Barter P. J., Carmena R. et al. 2006. *Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study*. Diabetes care 29 (6), S. 1220–1226.
122. Snapinn S. M. und Jiang Q. 2007. *Responder analyses and the assessment of a clinically relevant treatment effect*. Trials 8, S. 31.
123. Stamler J., Daviglius M. L., Garside D. B., Dyer A. R., Greeland 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.

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

127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Utermann G. 1989. *The mysteries of lipoprotein (a)*. Science 246 (4932), S. 904–910.
135. 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.
136. WHO ICTRP 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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588496>, abgerufen am: 30.06.2015.
137. WHO ICTRP 2012b. *A clinical study to assess the safety, tolerability and efficacy of AMG 145 in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia: TESLA; 20110233; EUCTR2011-005399-40-BE*; Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005399-40-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.
138. 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.
139. 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 4-51: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.06.2015	
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 25	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hypercholesterolemia/	50304
2	exp hyperlipidemia/	103888
3	exp dyslipidemia	41105
4	(hypercholester* or hyperlipid* or dyslipid*).af.	150583
5	1 or 2 or 3 or 4	159972
6	exp evolocumab	192
7	(amg145 or amg-145 or amg 145).af.	173
8	evolocumab.af.	199
9	6 or 7 or 8	277
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. or double blind*.tw.	1113440
11	5 and 9 and 10	132
12	remove duplicates from 11	126

Tabelle 4-52: 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 4-53: 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 Mai 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 4-54: 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 Mai 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

Tabelle 4-55: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2015	
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 27	
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/	50437
2	exp hyperlipidemia/	104253
3	exp dyslipidemia/	41350
4	(hypercholester* or hyperlipid* or dyslipid*).af.	151259
5	1 or 2 or 3 or 4	160686
6	exp apheresis device/ or exp apheresis/ or exp lipoprotein apheresis system/	39203
7	apheres*.af.	13248
8	6 or 7	40956
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. or double blind*.tw.	1119072
10	5 and 8 and 9	159

Tabelle 4-56: 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	09.07.2015	
Zeitsegment	1946 bis 09.07.2015	
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/	58215
2	hypercholester*.af.	40378
3	exp Dyslipidemias/	67090
4	(dyslipidemia or hyperlipidemia).af.	33437
5	1 or 2 or 3 or 4	97779
6	exp Blood Component Removal/	17319
7	apheres*.af.	8805
8	6 or 7	21849
9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	673689
10	5 and 8 and 9	69
11	remove duplicates from 10	66

Tabelle 4-57: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2015	
Zeitsegment	1950 bis Mai 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 Blood Component Removal/	671
6	apheres*.af.	537
7	5 or 6	994
8	4 and 7	74
9	remove duplicates from 8	73

Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2015	
Zeitsegment	2005 bis Mai 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hypercholester*.af.	178
2	(dyslipid* or hyperlipid*).af.	333
3	1 or 2	400
4	apheres*.af.	94
5	3 and 4	7
6	limit 5 to full systematic reviews	6

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Tabelle 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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 4.3.1.1.2).

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 bei dem 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 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.

8. Clinicaltrials.gov 2012b. *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.

9. Clinicaltrials.gov 2012c. *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.

10. Clinicaltrials.gov 2013a. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145), Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20110116; GAUSS-2; NCT01763905*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

11. Clinicaltrials.gov 2013b. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects: 20120332; GAUSS-3; NCT01984424*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2013c. *A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With Evolocumab (AMG 145) in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less: 20110114; MENDEL-2; NCT01763827*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

13. Clinicaltrials.gov 2013d. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease: 20110118; FOURIER; NCT01764633*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764633>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

14. Clinicaltrials.gov 2013e. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Japanese Subjects With High Cardiovascular Risk and With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia: 20120122; YUKAWA-2; NCT01953328*.

Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

15. Clinicaltrials.gov 2013f. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145-2: 20120138; OSLER-2; NCT01854918*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

16. Clinicaltrials.gov 2013g. *A Multicenter, Randomized Study in Subject With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects' Ability to Administer Evolocumab (AMG 145): 20120356 ; THOMAS-2; NCT01879319*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

17. Clinicaltrials.gov 2013h. *A Multicenter, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects' Ability to Administer Evolocumab (AMG 145): 20120348; THOMAS-1; NCT01849497*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

18. Clinicaltrials.gov 2013i. *A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden as Measured by Intravascular Ultrasound in Subjects Undergoing Coronary Catheterization: 20120153; GLAGOV; NCT01813422*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2013j. *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 2013k. *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 LDLC 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 LDLC 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.

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

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-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15)

search/search?query=eudract_number:2011-005400-15, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

30. 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-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004208-37)

search/search?query=eudract_number:2012-004208-37, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

31. 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-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83)

004357-83, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

32. 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-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001976-75)

001976-75, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

33. PharmNet.Bund 2012a. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor.: 20110116; GAUSS-2; 2012-001364-30.* Verfügbar unter: [http://www.pharmnet-](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)

bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

34. PharmNet.Bund 2012b. *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 2012c. *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 2012d. *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 2012e. *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 I, 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 Evolocumab (Repatha®)*

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 Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20110116; GAUSS-2; EUCTR2012-001364-30-BE*. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001364-30-BE>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

53. WHO ICTRP 2012b. *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.

54. WHO ICTRP 2012c. *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.

55. WHO ICTRP 2012d. *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.

56. WHO ICTRP 2012e. *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.

57. WHO ICTRP 2012f. *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.

58. WHO ICTRP 2012g. *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.

59. WHO ICTRP 2012h. *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.

60. WHO ICTRP 2012i. *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.

61. WHO ICTRP 2013a. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145), Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor: 20110116; GAUSS-2; NCT01763905*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763905>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

62. WHO ICTRP 2013b. *A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects: 20120332; GAUSS-3; NCT01984424*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984424>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

63. WHO ICTRP 2013c. *A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG-145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization: 20120153; GLAGOV; EUCTR2012-004208-37-NL*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004208-37-NL>, abgerufen am: 30.06.2015.

Ausschlussgrund: Duplikat.

64. WHO ICTRP 2013d. *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 2013e. *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 2013f. *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 2013g. *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 2013h. *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 2013i. *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 2013j. *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 2013k. *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 2013l. *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 2013m. *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 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.

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

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 Vergleiche

1. Clinicaltrials.gov 2007. *Randomized Multicenter Crossover Study to Compare the Plasmal® Futura Heparin Induced Extracorporeal Lower Density Lipo-Protein (LDL) Precipitation (H.E.L.P.) Apheresis System to the Approved Secura System in the Reduction of LDL-c in Patients With Hypercholesterolemia: NCT00526058; LDLc-A-US2-0406.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00526058>,
abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E3 nicht erfüllt.

2. Clinicaltrials.gov 2008. *A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering Regimen and Who Are Not on Apheresis: NCT00794664; MIPO3500108, 2008-006020-53.* Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00794664>, abgerufen am: 13.07.2015.

Ausschlussgrund:E2 nicht erfüllt.

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

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 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: <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 AML* The 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:

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

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 Plasmatec® Futura Heparin Induced Extracorporeal Lower Density Lipoprotein (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 4-67 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 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TESLA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser zweigeteilten Studie ist die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Evolocumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).</p> <p>Die einarmige, open-label, multizentrische Phase II Pilotstudie hat zum Ziel, den Effekt von Evolocumab (420 mg sc qm) auf die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes über eine Studiendauer von zwölf Wochen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HoFH zu evaluieren.</p> <p>Die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III -Studie wurde nach einer nachgewiesenen LDL-C Senkung (mittlere prozentuale Veränderung im LDL-C-Wert $\geq 15\%$ in Woche zwölf) in der vorangeschalteten Phase II Studie initiiert.</p> <p>Das primäre Ziel dieser Studienphase ist der Nachweis der Wirksamkeit von Evolocumab (420 mg sc qm) im Vergleich zu Placebo (420 mg sc qm) hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDL-Wertes über eine Studiendauer von zwölf Wochen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HoFH.</p> <p>Statistische Hypothesen</p> <p>Gute Verträglichkeit von Evolocumab, bei Leitlinien-gemäßer Standardtherapie bei Patienten mit HoFH mit einer größeren Reduktion im LDL-C-Wert im Vergleich zu Placebo, definiert als prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf.</p> <p>Die Phase II Studie lieferte einen Schätzwert für die Reduktion des LDL-C-Wertes bei HoFH-Patienten. Die primäre Hypothese wurde formal in der Phase III Studie getestet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zweigeteilte Phase II und III Studie</p> <p>Phase II Studie (Teil A): Einarmige multizentrische open-label Pilotstudie</p> <p>Phase III Studie (Teil B): Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Evolocumab 420 mg qm vs. Placebo qm).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es drei Protokollanpassungen und drei Anpassungen des statistischen Analyseplans.</p> <p>Wichtige Punkte der Anpassungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Stichprobengröße der Phase II Studie • Hinzufügen des LDLR-Defective-Analysis-Sets in der Phase III Studie • Erlauben zusätzlicher Flexibilität für bestimmte Visiten • Ausweitung der Altersbegrenzung (≥ 12 bis ≤ 80 Jahre) • Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums für den Gebrauch von Lomitapid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer neuen Evolocumab-Formulierung und Autoinjektoren <p>Änderung des statistischen Analyseplans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Analysen zu den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten der Phase III Studie mit den Subgruppen „jugendliche Patienten“ (< 18 Jahre aus FAS) und „Patienten mit unbestimmtem/negativem LDLR“ (Patienten aus FAS, die nicht im LDLR-Defective-Analysis-Set enthalten sind). <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 und weibliche Patienten ≥ 12 bis ≤ 80 Jahren mit diagnostizierter HoFH bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Diagnose mittels genetischem Nachweis oder klinischer Diagnose anhand einer unbehandelten LDL-C-Konzentration > 500 mg/dl zusammen mit dem Vorliegen eines Xanthoms im Alter unter zehn Jahren oder dem Nachweis heterozygot familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) beider Elternteile • Patienten mit einer stabilen fettreduzierten Diät und einer bestehenden lipidsenkenden Therapie (mit z.B. Statinen, Cholesterin-absorbierende Inhibitoren, Gallensäurebindern, Nikotinsäure oder einer Kombinationstherapie) für mindestens vier Wochen, und einer LDL-C Konzentration ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand • Screening Triglyzerid-Werte im nüchternen Zustand ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) • Körpergewicht von 40 kg oder mehr während des Screenings. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL- oder Plasma-Apherese innerhalb von acht Wochen vor Studienbeginn • Verwendung von Mipomersen oder Lomitapid innerhalb von fünf Monaten vor dem Screening • 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 Studienbeginn • Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass, oder Schlaganfall innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn • geplanter Eingriff am Herzen oder Revaskularisation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 20 Wochen vor dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer/diastolischer Ruhe-Blutdruck > 180/110 mmHg, bestätigt durch wiederholte Messung • Patient benötigt eine Hochtitrierung seiner aktuellen Statin-Dosis innerhalb von vier Wochen vor dem 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 > 3xObergrenze des Normbereichs) beim Screening • (Ungeklärte) Kreatinkinase > 5x Obergrenze des Normbereichs beim Screening, bestätigt durch wiederholte Messung mit mindestens einer Woche Abstand • bekannte aktive Infektion oder schwere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörung nach Einschätzung des Prüfarztes • diagnostizierte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie 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 im gebärfähigen Alter, die ihren Sexualpartner nicht über die Studienteilnahme in Kenntnis setzen wollten und entweder keine effektive Verhütungsmethode für mindestens einen Monat vor dem Screening verwendeten oder sich weigerten diese Verhütungsmethoden während der Studienteilnahme und für weitere 15 Wochen nach Studienende einzusetzen; ausgenommen sind Frauen mit Sterilisation oder nach der Menopause • Studienteilnehmerin ist schwanger, stillt oder plant während der Studienteilnahme oder 15 Wochen nach Studienende schwanger zu werden bzw. zu stillen • Malignität (ausgenommen nicht-Melanom Hautkrebs, Cervixkarzinom in situ, ductale Carcinoma in situ oder Stadium I Prostatakarzinom) innerhalb der letzten fünf Jahre • Studienteilnehmer hat zuvor Evolocumab oder einen anderen PCSK9-Inhibitor als Prüfpräparat eingenommen • bereits bekannte Empfindlichkeit gegenüber den zu verabreichenden Produkten • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		Einverständniserklärung zu erteilen oder an allen benötigten Studienvorgängen teilzunehmen.																		
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Phase II Studie Insgesamt zwei Studienzentren in Südafrika und den USA.</p> <p>Phase III Studie Internationale, multizentrische Studie mit 17 Studienzentren in zehn Ländern (Belgien, Frankreich, Italien, Kanada, Libanon, Niederlande, Spanien, Südafrika, Tschechien, USA).</p>																		
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Phase II Studie <i>Behandlungsdauer mit Studienmedikation:</i> zwölf Wochen <i>Behandlung mit Evolocumab:</i> Evolocumab 420 mg sc qm, als Injektion mittels Autoinjektor Zu den Visiten an Tag 1, Woche vier und Woche acht wurde die Studienmedikation im jeweiligen Zentrum verabreicht; eine Untersuchung des LDL-C-Wertes wurde zudem in Woche sechs durchgeführt.</p> <p>Phase III Studie <i>Behandlungsdauer mit Studienmedikation:</i> zwölf Wochen <i>Behandlung mit Evolocumab/Placebo:</i> Evolocumab 420 mg sc qm oder Placebo sc qm, als Injektion mittels Autoinjektor Zu den Visiten an Tag 1, Woche vier und Woche acht wurde die Studienmedikation im jeweiligen Zentrum verabreicht; eine Untersuchung des LDL-C-Wertes wurde zudem in Woche sechs durchgeführt. Jede 6 ml Dosis konnten auf verschiedene Spritzen aufgeteilt werden (z.B. drei Injektionen zu je 2 ml) und an unterschiedlichen Injektionsstellen innerhalb von 30 Minuten verabreicht werden. Jede Studienmedikation wurde im Studienzentrum von qualifiziertem Personal verabreicht. Trainings für die Verwendung der Autoinjektoren sowie für die Gewährleistung der Sicherheit des Teilnehmers, die korrekte Handhabung und Verabreichung der Studienmedikation fanden in den Studienzentren statt.</p>																		
6	Zielkriterien																			
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte wurden im Prüfplan definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr. der Visite</th> <th>Studienwoche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Screening (max. sechs Wochen)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Tag 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Woche 2 (nicht verpflichtend)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Woche 4 (Verabreichung)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Woche 6 (Laborwerte lokal erhoben)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Woche 8 (Verabreichung)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Woche 10 (nicht verpflichtend)</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Woche 12 (Studienende)</td> </tr> </tbody> </table>	Nr. der Visite	Studienwoche	1	Screening (max. sechs Wochen)	2	Tag 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)	3	Woche 2 (nicht verpflichtend)	4	Woche 4 (Verabreichung)	5	Woche 6 (Laborwerte lokal erhoben)	6	Woche 8 (Verabreichung)	7	Woche 10 (nicht verpflichtend)	8	Woche 12 (Studienende)
Nr. der Visite	Studienwoche																			
1	Screening (max. sechs Wochen)																			
2	Tag 1 (Randomisierung und erster Tag der Studienmedikation)																			
3	Woche 2 (nicht verpflichtend)																			
4	Woche 4 (Verabreichung)																			
5	Woche 6 (Laborwerte lokal erhoben)																			
6	Woche 8 (Verabreichung)																			
7	Woche 10 (nicht verpflichtend)																			
8	Woche 12 (Studienende)																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Erhebungszeitpunkte der Hauptzielparameter (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte):</i></p> <p>Die Erhebung der Lipidparameter für die primären und die sekundären Endpunkte sowie Apolipoprotein A1- und Apolipoprotein B fand zu jeder Visite statt.</p> <p><i>Phase II und III Studien</i></p> <p><i>Primärer Endpunkt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf. <p><i>Phase II Studie</i></p> <p><i>Sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des non-HDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnisses von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1-Verhältnisses von Studienbeginn bis Woche zwölf • Anteil an Patienten mit einer Reduktion im LDL-C-Wert $\geq 15\%$ von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des PCSK9-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf. <p><i>Phase III Studie</i></p> <p><i>Sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des Apolipoprotein B-Wertes von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf • prozentuale Veränderung des Lipoprotein(a)-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf • prozentuale Veränderung des Lipoprotein(a)-Wertes von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf <p><i>Forschungsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf und zum Mittel der Wochen sechs und zwölf • prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche zwölf und zum Mittel der Wochen sechs und zwölf der folgenden Werte <ul style="list-style-type: none"> ○ Non-HDL-C ○ Gesamt-Cholesterin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnis ○ Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1-Verhältnis ○ VLDL-C ○ Triglyzeride ○ HDL-C ○ PCSK9. <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit LDL-C-Wertverringerung $\geq 15\%$ von Studienbeginn bis Woche zwölf und zum Mittel der Wochen sechs und zwölf. <p>Phase II und III Studien</p> <p><i>Pharmakokinetischer Endpunkt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ungebundene Serum-Konzentration von Evolocumab und PCSK9 zu gewählten Zeitpunkten <p><i>Sicherheitsendpunkte:</i></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"> • Hinzufügen von co-primären und co-sekundären Wirksamkeitsendpunkten, um Veränderungen der Lipidparameter von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf und zum Mittel der Wochen acht und zwölf einzuschließen • Hinzufügen des Anteils an Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes $\geq 15\%$ in Woche zwölf als Forschungsendpunkt der Phase III Studie • Entfernen der co-primären und co-sekundären Endpunkte • Festlegung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf als primärer Endpunkt • Entfernen der Veränderung von Studienbeginn zum Mittel der Wochen acht und zwölf bei allen Endpunkten; Beibehalten der Veränderung von Studienbeginn zum Mittel der Wochen sechs und zwölf als sekundäre Endpunkte und der Forschungsendpunkte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Phase II Studie</p> <p>Um zu zeigen, dass Evolocumab sicher, gut verträglich und LDL-C-reduzierend als Ergänzung-Therapie wirkt, wurden acht Patienten mit HoFH in die Studie aufgenommen und erhielten Evolocumab 420 mg qm.</p> <p>Phase III Studie</p>

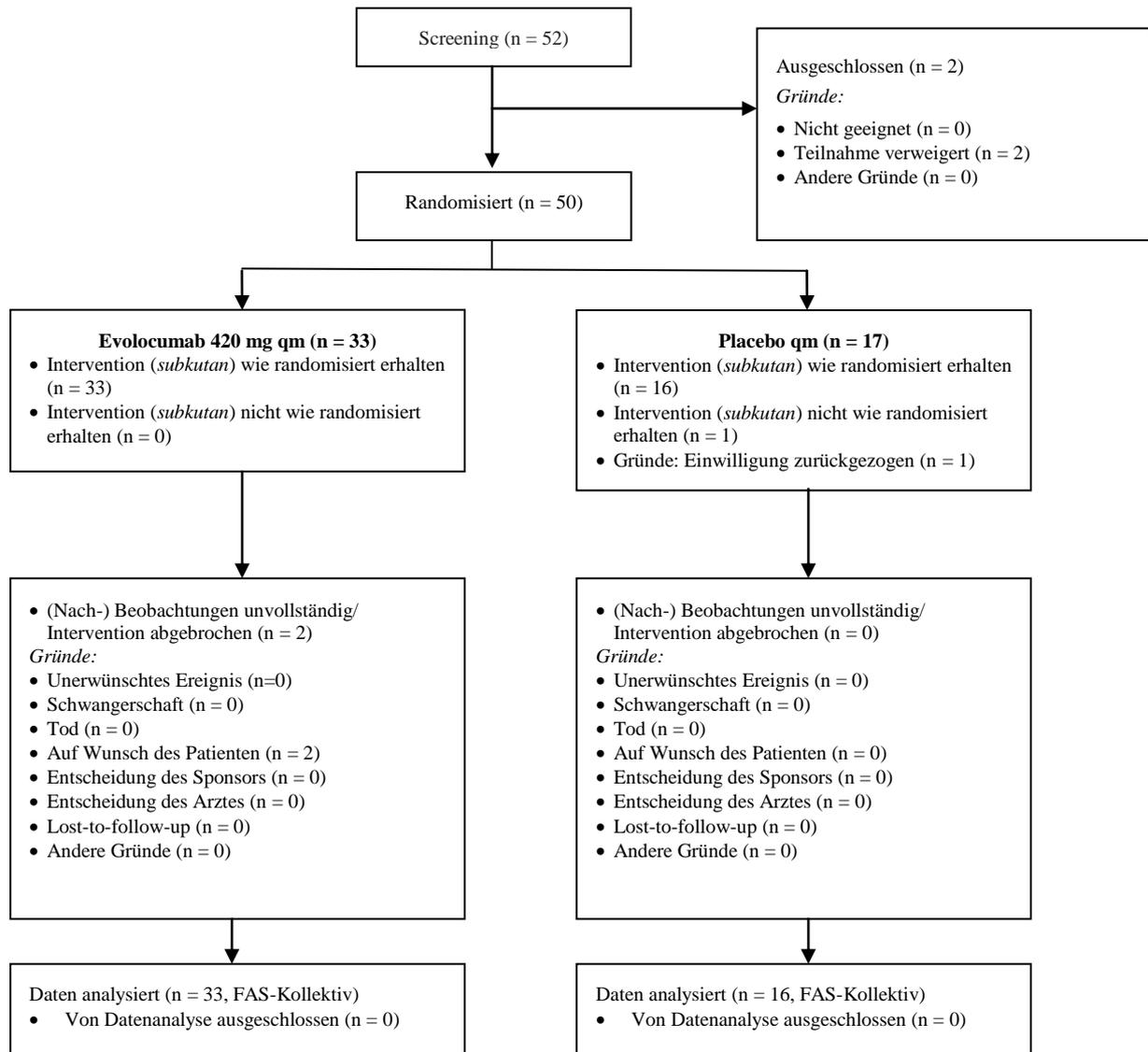
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die geplante Studienpopulation umfasste 51 Patienten (34 Evolocumab, 17 Placebo). Angenommen wurde ein wahrer Therapieeffekt von Evolocumab gegenüber Placebo mit einer prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von $\geq 20\%$ und einer Standardabweichung von 20%. Zusätzlich wurde die Annahme getroffen, dass der Therapieeffekt abgeschwächt wird und 2% der randomisierten Patienten keine Behandlung erhalten. Damit wies die Stichprobe eine Power von 81% auf.</p> <p>Die Fallzahlberechnung erfolgte mithilfe eines 2-seitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von $0,05$, einem abgeschwächten Behandlungseffekt hinsichtlich der LDL-C-Reduktion von $18,1\%$ und einer abgeschwächten Standardabweichung von $20,85\%$.</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 Phasen II und III der vorliegenden Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Ein Review-Team hat sich mindestens einmal im Monat getroffen, um den Übergang von der Phase II zur Phase III zu bestimmen.</p> <p>Die Studie wurde planmäßig durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Phase II Studie</p> <p>Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. Ein Patient galt ab der ersten Verabreichung von Evolocumab als aufgenommen. Die Identifizierung der Studienteilnehmer erfolgte über das IVRS.</p> <p>Phase III Studie</p> <p>Angewandte Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung auf die zwei Studienarme erfolgte im Zuteilungsverhältnis von $2:1$ durch einen vordefinierten computergenerierten Randomisierungsplan und ein zentrales Randomisierungssystem IVRS.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Phase III Studie</p> <p>Patienten wurden entsprechend des Screening LDL-C-Wertes ($< 420\text{ mg/dl}$; $\geq 420\text{ mg/dl}$) stratifiziert.</p>
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>Phase II Studie</p> <p>Jedem Patienten mit unterzeichneter Einverständniserklärung wurde eine Identifikationsnummer durch das validierte System IVRS zugeteilt. Diese diente zur Identifizierung des Patienten und wurde für alle Dokumente verwendet. Es fand keine Randomisierung in der Phase II Studie statt.</p> <p>Phase III Studie</p> <p>Geeignete Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels computergeneriertem Randomisierungsplan, der von Amgen vor Studienbeginn erstellt wurde. Jedem geeigneten Patienten mit unterzeichneter Einverständniserklärung wurde eine Identifikationsnummer durch das validierte System IVRS zugeteilt. Jeder Patient erhielt nur eine Randomisierungs- bzw. Identifikationsnummer. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung	Screening der Patienten fand in einem der Studienzentren statt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Teilnehmer der Phase II Studie wurden nicht randomisiert und nicht verblindet. Bei Eignung und einer unterschriebenen Einwilligungserklärung wurde die Gruppenzuteilung des Patienten durch den Vertreter eines Zentrums, der bei IVRS anrief und einen Patienten anmeldete, mittels einer durch das System erstellten Randomisierungsnummer durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde von Amgen vor Studienbeginn erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Phase II Studie Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige open-label Pilotstudie handelt. Phase III Studie 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 entweder Evolocumab oder Placebo, die in der Darreichungsform und vom Erscheinungsbild identisch waren. Das unabhängige Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee, DMC) sowie die unabhängigen Biostatistiker waren nicht verblindet und hatten Zugang zu Patientendaten pro DMC Quartal. Pharmakokinetische Wissenschaftler und Programmierer von Amgen, die die pharmakokinetischen Daten vorbereitet haben, hatten Zugang zu Behandlungszuweisungen und begrenzt zu Patientendaten, waren jedoch vom Evolocumab-Studienteam ausgeschlossen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Phase III Studie entsprachen das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion in den Autoinjektoren exakt denen von Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse-Populationen: Full-Analysis-Set (FAS): alle aufgenommenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Evolocumab (Phase II) oder alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Phase III), erhielten. Completer-Analysis-Set (CAS): alle FAS Patienten, die die Studienmedikation wie geplant einnahmen und von denen Werte für den primären Endpunkt beobachtet wurden. LDLR-Defective-Analysis-Set: alle FAS Patienten, bei denen gemäß genetischer Analyse mindestens ein LDLR-Allel eine Aktivität $\geq 5\%$ aufwies. Pharmacokinetic-Analysis-Set: Patienten mit mindestens einem Evolocumab- oder PCSK9-Ergebnis. Primäre Analysen Phase II Studie: Für die Analyse des primären Endpunkts (Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf) wurden ultrazentrifugierte und kalkulierte LDL-C-Werte betrachtet. Zusammenfassende Statistiken wurden zur Verfügung gestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Phase III Studie:</i></p> <p>Zum Vergleich von Evolocumab gegenüber Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes (der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf) wurden ultrazentrifugierte und kalkulierte LDL-C-Werte betrachtet und das <i>Repeated measures linear effects</i>-Modell verwendet. Es enthielt folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, geplante Visite, Interaktion Behandlung/Visite. Fehlende Werte wurden bei diesem Modell nicht imputiert.</p> <p>Sekundäre Analysen</p> <p><i>Phase II Studie:</i></p> <p>Zusammenfassende Statistiken der sekundären Endpunkte wurden zur Verfügung gestellt. Formale statistische Tests wurden nicht durchgeführt.</p> <p><i>Phase III Studie:</i></p> <p>Die Methodik der Analysen der sekundären Endpunkte entsprach denen der primären Endpunkte.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (Phase II):</p> <p>Es wurden keine Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Subgruppenanalysen (Phase III):</p> <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt wurden für folgende Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C-Wert beim Screening (< 420 mg/dl; ≥ 420 mg/dl) • Alter (< Median, ≥ Median; < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • ethnische Herkunft (Schwarz; weiß; andere) • LDL-C zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median) • PCSK9 zu Studienbeginn (< Median; ≥ Median). <p>Kovariate-adjustierte Analysen wurden entsprechend der oben genannten Merkmale durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche Analysen zu primären und sekundären Endpunkte wurden für die Subgruppen „Jugendliche Patienten“ (12 bis < 18 Jahre aus dem FAS) und „Patienten mit unbestimmtem/negativen LDLR“ (Patienten aus dem FAS, welche nicht im LDLR-Defective-Analysis-Set waren) durchgeführt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen (Phase III):</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu testen, wurden für den primären Endpunkt Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Analyse wurde am LDLR-Defective-Analysis-Set und am CAS wiederholt • Eine nicht-parametrische Analyse (Wilcoxon-Rangsummen-Test) wurde am FAS durchgeführt. Ein Permutationstest und „locally-most-powerful“-Tests wurden verwendet, um Behandlungseffekte in der nicht-parametrischen Analyse zu erkennen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Phase II Studie Acht Studienteilnehmer wurden aufgenommen (nach Screening) und haben die Studie beendet. Phase III Studie a) Randomisierte Patienten: Evolocumab 420 mg qm: 33 Placebo qm: 17 b) Behandelte Patienten: Evolocumab 420 mg qm: 33 Placebo qm: 16 a) Patienten, die in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden: Evolocumab 420 mg qm: 33 Placebo qm: 16
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 05.04.2012 bis 31.01.2014 durchgeführt. Die Phase II Studie lief vom 05.04.2012 bis zum 23.10.2012 und die Phase III Studie vom 17.02.2013 bis zum 31.01.2014.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde dem Protokoll entsprechend beendet.
a: nach CONSORT 2010. CAS: Completer-Analysis-Set; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMC: Datenüberwachungskomitee (engl. Data Monitoring Committee); FAS: Full-Analysis-Set; HDL: High-density lipoprotein; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: Homozygot familiäre Hypercholesterinämie; IVRS: <i>Interactive voice response system</i> ; LDL-C: Low-density lipoprotein-cholesterol; LDLR: Low-density lipoprotein receptor; NYHA: New York Heart Association; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; qm: Einmal monatlich; sc: Subkutan; VLDL: Very low-density lipoprotein		

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 4-68: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TESLA

Studie: TESLA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
20110233 (Amgen Inc 2014)	TESLA

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. Durch ein validiertes zentrales Randomisierungssystem wurden den Patienten die Identifikationsnummern zugeteilt und einer Studiengruppe zugeordnet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Weder Patienten noch das untersuchende Personal wussten, welche Behandlung der Patient erhält. Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion in den Ampullen 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, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Weder Patienten noch das untersuchende Personal wussten, welche Behandlung der Patient erhält. Das Erscheinungsbild und die Verpackung der Evolocumab-Injektion in den Ampullen entsprachen exakt dem von Placebo.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte durch Anwendung adäquater Methoden und eine Verblindung der Prüfarzte sowie des Patienten war bis zum Studienende gewährleistet. Da sich aus den Angaben zu den Punkten 1 bis 5 kein Hinweis auf eine Verzerrung ableiten lässt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche zwölf**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Lp(a) von Studienbeginn bis Woche zwölf**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten nach zwölf Wochen.**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüffärzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Diabetesbezogene UE über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hepatitis C bezogene Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypersensitivitäts-Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die 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** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE an der Einstichstelle über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Muskelbezogenen UE über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über zwölf Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Prüfarzte wussten nicht, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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 zu 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:
