

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit primärer
Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und
nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und
einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit
der maximal tolerierbaren Statindosis die
LDL-C-Ziele nicht erreichen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamen Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	95
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität - RCT	96
4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod - RCT	101
4.3.1.3.1.3 Primärer Kombinationsendpunkt - RCT.....	105
4.3.1.3.1.4 Sekundärer Schlüsselendpunkt - RCT.....	110

4.3.1.3.1.5	Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt - RCT	115
4.3.1.3.1.6	Zeit bis zum ersten Schlaganfall - RCT.....	120
4.3.1.3.1.7	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris - RCT	125
4.3.1.3.1.8	Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation - RCT	128
4.3.1.3.1.9	Veränderung des LDL-C-Wertes - RCT	131
4.3.1.3.1.10	Nebenwirkungen – RCT	141
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	147
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität – RCT.....	149
4.3.1.3.2.2	Zeit bis zum kardiovaskulären Tod – RCT	150
4.3.1.3.2.3	Primärer Kombinationsendpunkt – RCT.....	151
4.3.1.3.2.4	Sekundärer Schlüsselpunkt – RCT	153
4.3.1.3.2.5	Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt – RCT.....	156
4.3.1.3.2.6	Zeit bis zum ersten Schlaganfall – RCT	158
4.3.1.3.2.7	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris – RCT	161
4.3.1.3.2.8	Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation – RCT.....	162
4.3.1.3.2.9	Veränderung des LDL-C-Wertes – RCT.....	164
4.3.1.3.2.10	Nebenwirkungen.....	231
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	238
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	249
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	249
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	249
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	249
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	250
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	250
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	252
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	253
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	254
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	254
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	255
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	256
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	256
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	257
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	258
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	258
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	259

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	271
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	271
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	271
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	271
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	272
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	272
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	273
4.7	Referenzliste.....	274
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	280
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	286
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	288
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	292
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	298
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	317

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	34
Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	44
Tabelle 4-4: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen.....	64
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-14: Operationalisierung von der Gesamtmortalität.....	96
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Operationalisierung von der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod.....	101
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-20: Operationalisierung von dem primären Kombinationsendpunkt.....	105
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Primärer Kombinationsendpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den primären Kombinationsendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-23: Operationalisierung von dem sekundären Schlüsselendpunkt.....	110

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sekundären Schlüsselpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-25: Ergebnisse für sekundären Schlüsselpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-26: Operationalisierung von der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt.....	115
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-29: Operationalisierung von der Zeit bis zum ersten Schlaganfall	120
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-32: Operationalisierung von der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.....	125
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-35: Operationalisierung von der Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	128
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-38: Operationalisierung von der Veränderung des LDL-C-Wertes	131
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes $\geq 50\%$ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Nebenwirkungen	141
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht UE.....	144
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-48: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen.....	148
Tabelle 4-49: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-50: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-51: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den kardiovaskulären Kombinationsendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den primären Kombinationsendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-53: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den sekundären Schlüsselendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den sekundären Schlüsselpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-55: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-57: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-59: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.....	161
Tabelle 4-60: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ethnische Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für vorherigen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ethnische Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-81: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199

Tabelle 4-83: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Reduktion des LDL-C-Wertes < 70 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe ethnische Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-92: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Reduktion des LDL-C-Wertes ≥ 50 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf ≥ 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf ≥ 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf ≥ 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf ≥ 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf ≥ 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor	

Randomisierung (< 85 mg/dl vs. \geq 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf \geq 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf \geq 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf \geq 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-101: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Sicherheitsendpunkte (Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE, die zum Studienabbruch führten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-103: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-104: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der Ergebnisse aus FOURIER	240
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	250
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	250
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	251
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	251
Tabelle 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	252
Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	254
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	254
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	256
Tabelle 4-115: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	260
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	271
Tabelle 4-117: Liste der eingeschlossenen Studien	273
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FOURIER.....	298

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie FOURIER 318

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-3: Kumulative Inzidenz für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	98
Abbildung 4-4: Kumulative Inzidenzen für kardiovaskuläre Mortalität.....	103
Abbildung 4-5: Kumulative Inzidenz für den primären Kombinationsendpunkt	107
Abbildung 4-6: Kumulative Inzidenz für den primären Kombinationsendpunkt von Studienbeginn bis Monat 12.....	108
Abbildung 4-7: Kumulative Inzidenz für den primären Kombinationsendpunkt von Monat 12 bis zum Studienende	108
Abbildung 4-8: Kumulative Inzidenzen für den sekundären Schlüsselendpunkt	112
Abbildung 4-9: Kumulative Inzidenzen für den sekundären Schlüsselendpunkt von Studienbeginn bis Monat 12.....	113
Abbildung 4-10: Kumulative Inzidenzen für den sekundären Schlüsselendpunkt von Monat 12 bis zum Studienende	113
Abbildung 4-11: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt.....	117
Abbildung 4-12: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt ...	118
Abbildung 4-13: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt.....	118
Abbildung 4-14: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall	122
Abbildung 4-15: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall	123
Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall.....	123
Abbildung 4-17: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	127
Abbildung 4-18: Kumulative Inzidenz für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	130
Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des LDL-C-Wertes in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvsiste und der Behandlung	135
Abbildung 4-20: Mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes in Abhängigkeit von der Studienvsiste und Behandlung.....	137

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzen-Verordnung
ANOVA	Analysis of Variance
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWG	Anwendungsgebiet
CEC	Clinical Event Committee
CK	Creatine Kinase (Kreatinkinase)
CONSORT	Consolidated Standards of reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
CTTC	Cholesterol Treatment Trialists Collaboration
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta medical dataBASE
ESC/EAS	European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society
et al.	Et alii (und andere)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice (Gute wissenschaftliche Praxis)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde(n)
HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterin
HR	Hazard Ratio
hsCRP	High-sensitivity C-reactive Protein (Hochsensitives C-reaktives Protein)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS/IWRS	Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System
IVUS	Intravascular Ultrasound (Intravaskulärer Ultraschall)
J.	Jahr(e)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KV	kardiovaskulär
l	Liter
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LLT	Lipid-lowering Therapy (Lipidsenkende Therapie)
LMC	Lipid Monitoring Committee
Lp(a)	Lipoprotein a
LSM	Least Square Mean
LSMD	Least Square Mean Difference
MACE-3	Major cardiovascular Events 3
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
Mo.	Monat(e)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI	National Cancer Institute
NCT	National clinical Trial
ng	Nanogramm
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
p.o.	Peroral
q.d.	Täglich
q.m.	Monatlich
q2w	Zweiwöchentlich
RCT	Randomized controlled Trial (Randomisierte klinische Studie)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the reporting of observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent reporting of Evaluations with non-randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VerfO	Verfahrensordnung
VLDL-C	Very-low-density-Lipoprotein-Cholesterin
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Wo.	Woche(n)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A (AWG A) wird die Frage untersucht wie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für Evolocumab (Repatha[®], 140 mg zweiwöchentlich (q2w) subkutan (s.c.) oder 420 mg monatlich (q.m.) s.c.) in Kombination mit einer maximal tolerierbaren diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie zu bewerten sind, und zwar bei:

- erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie,
- die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Bezogen auf das erste Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab nach § 35a SGB V und dem zugehörigen Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 09.03.2016 repräsentiert die hier genannte Patientenpopulation die im damaligen Beschluss definierte Patientenpopulation a1 (a1: Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt).

Datenquellen

Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens in AWG A war die randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie FOURIER, in der 27.564 Patienten auf eine individuell optimierte Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) zur Lipidsenkung eingestellt wurden. Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Evolocumab an erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen eine individuell optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-lowering Therapy, LLT) nicht ausreichte, um die Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte zu erreichen. Die eingeschlossenen Patienten waren durch eine klinisch manifestierte kardiovaskuläre Vorgeschichte charakterisiert. Hierzu zählten ein Myokardinfarkt (MI), ein nicht-hämorrhagischer Schlaganfall (keine transitorische ischämische Attacke, TIA) oder eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Zusätzlich mussten die Patienten für den Studieneinschluss noch mindestens einen majoren (z.B. Diabetes mellitus Typ II oder ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines MI oder Schlaganfalls) oder zwei minore (z.B. metabolisches Syndrom und LDL-C \geq 130 mg/dl oder Nicht-High-density-Lipoprotein-Cholesterin (Nicht-HDL-C) \geq 160 mg/dl) Risikofaktoren aufweisen. Somit bestand für jeden der eingeschlossenen Patienten ein sehr hohes Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse (FERENCE et al. 2017). Trotz einer optimierten medikamentösen Einstellung mit Statinen zu Studienbeginn ggf. in Kombination mit Ezetimib erreichten die Patienten ihre LDL-C-Zielwerte nicht.

Um sicherzustellen, dass alle relevanten Studien und Informationen zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung miteinbezogen werden, erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpt medical Database (EMBASE) und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal World Health Organization (WHO)), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken und den Studienregisterplattformen sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Es konnten weder anhand der bibliographische Literaturrecherche noch der Suche in Studienregistern weitere relevante Studien identifiziert werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der FOURIER-Studie erfolgte in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials Statements (CONSORT-Statements, Anhang 4-E) und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). Bei der Beurteilung wurden Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und des behandelnden Personals, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer potenziell verzerrender Aspekte berücksichtigt. Sofern keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre, wurde eine Einstufung in die Kategorie niedrig vorgenommen.

Im zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene beurteilt. Dabei wurden Aspekte u.a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips und zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunktes sowie sonstige potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen vorlagen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der FOURIER-Studie als eine von fünf Komponenten des primären bzw. eine von drei Komponenten des sekundären Endpunktes ausgewertet. Die Auswirkung einer Evolocumab + LLT-Behandlung auf die kardiovaskuläre Mortalität wurde zusätzlich als einzelner Endpunkt untersucht. Jedoch war die FOURIER-Studie nicht auf die Auswertung der kardiovaskulären Mortalität als Einzelendpunkt hin gepowert, so dass kein Effekt auf die Mortalität durch die Evolocumab + LLT-Behandlung gezeigt werden konnte. Das Risiko eines zum Tod führenden kardiovaskulären Ereignisses (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 1,05 [0,88; 1,25]; p-Wert = 0,6118) unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht. Mit 444 Fällen im Evolocumab + LLT-Studienarm und 426 Fällen im Placebo + LLT-Studienarm war das Risiko für einen Tod jeglicher Ursache ebenfalls für beide Studienarme gleich (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,91; 1,19]; p-Wert = 0,5368).

Eine Ursache hierfür ist möglicherweise die generelle Verbesserung der Therapie von Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko innerhalb der letzten 10 Jahre. Bessere Versorgungsstrukturen, neue Therapien, fortgeschrittene wissenschaftliche Erkenntnisse etc. könnten als Ursache für die geringere Rate fataler kardiovaskulärer Ereignisse fungieren. Dies spiegelt sich im Anstieg der Überlebensrate sowie im europaweiten Rückgang des Anteils kardiovaskulärer Todesfälle innerhalb der letzten 10 Jahre wider (Townsend et al. 2016) und zeigt sich auch in deutschen Daten, die eine deutliche Erhöhung der Überlebensrate nach kardiovaskulären Ereignissen belegen (Deutsche Herzstiftung 2016).

Zum anderen ist das Auffinden eines Mortalitätsunterschiedes in einer klinischen Studie von der Studienlänge und der Anzahl der tödlichen Ereignisse abhängig. Bei der FOURIER-Studie handelte es sich um eine ereignisgesteuerte Studie. Dies bedeutet, dass die Studie endete nachdem insgesamt 1.630 Teilnehmer ein Ereignis des sekundären Schlüsselendpunktes erreichten. Einer a priori erwarteten Ereignisrate von 2 % im Kontrollarm (entsprechend einer Studiendauer von 43 Monaten) stand eine tatsächlich beobachtete Ereignisrate von 3 % gegenüber, wodurch die Studie nach einer wesentlich kürzeren Studiendauer endete, als erwartet. In der Folge lag die mittlere Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer bei 26,1 Monaten (Amgen Inc. 2017c). Zudem waren viele Todesfälle, die in die Auswertung der kardiovaskulären Endpunkte eingingen, nicht atherosklerotisch bzw. kardiovaskulär assoziiert. Dies spielt v.a. für die Auswertung des Endpunkts Gesamtmortalität eine große Rolle, der Todesereignisse umfasste, die sowohl atherosklerotischen/kardiovaskulären als auch nicht-kardiovaskulären Ursprungs waren und solche, deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen war. Unter die nicht atherosklerotischen bzw. nicht-kardiovaskulären Todesursachen fielen beispielsweise Infektionen, Entzündungen, nicht-kardiovaskuläre medizinische Eingriffe, Traumata oder onkologische Erkrankungen (Amgen Inc. 2017c). Es ist nicht zu erwarten, dass die Fallzahl dieser Ereignisse durch eine lipidsenkende Therapie wie Evolocumab reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten atherosklerotischer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse waren mit 27 tödlichen Myokardinfarkten unter Placebo + LLT und 23 unter Evolocumab + LLT und mit 33 tödlichen Schlaganfällen unter Placebo + LLT gegenüber 35 unter Evolocumab + LLT sehr gering und damit nicht ausreichend, um einen Unterschied bezüglich der Mortalität durch die Evolocumab + LLT-Behandlung zu zeigen. Für das Aufdecken seltener Ereignisse und somit der Darstellung eines Mortalitätsvorteils durch eine Behandlung mit Evolocumab wäre insgesamt ein längerer Zeitraum und/oder eine größere Studienpopulation erforderlich gewesen.

Auch die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich des Effekts lipidsenkender Therapien auf die Mortalität weisen in diese Richtung (Cannon et al. 2004, Cannon et al. 2015). In den Meta-Analysen der Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) aus den Jahren 2010, 2012 und 2015 wurden die Auswirkungen von Statinen auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse untersucht (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2012, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015).

Insgesamt umfasste jede Meta-Analyse bis zu 27 randomisierte klinische Studien (Randomized controlled Trials, RCTs) mit über 174.000 Patienten. In allen drei Meta-Analysen wurde eine Reduktion der vaskulären Mortalität, der koronaren Mortalität und der Gesamtmortalität festgestellt.

In der CTTC-Meta-Analyse 2010 wurden insgesamt 15.969 Todesfälle registriert, von denen 9.014 (56 %) auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen waren. Der gewichtete Median des Beobachtungszeitraums lag bei ca. 5 Jahren. Eine Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion lag über die Statinstudien hinweg bei 14 % und war statistisch hoch signifikant (p-Wert < 0,0001). Weiterhin zeigten sich auch eine Abnahme des relativen Risikos eines koronaren Todes von 20 % (p-Wert < 0,0001) und der Gesamtmortalität 10 % (p-Wert < 0,0001). Ein Unterschied zugunsten der Statintherapie hinsichtlich eines tödlichen Schlaganfalls konnte hingegen nicht gezeigt werden (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010). Die CTTC-Meta-Analyse 2012 lieferte ähnliche Ergebnisse mit einer Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion von 12 % (p-Wert < 0,0001), einer Abnahme des relativen Risikos eines koronaren Todes von 20 % (p-Wert < 0,0001) und einer Reduktion des relativen Risikos der Gesamtmortalität von 9 % (p-Wert < 0,0001). Auch hier zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der tödlichen Schlaganfälle (Citkowitz 2012). Der gewichtete Median des Beobachtungszeitraums lag auch hier bei ca. 5 Jahren. Die Ergebnisse der CTTC-Meta-Analyse 2015 bestätigten die Ergebnisse der vorherigen Meta-Analysen. Die Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion betrug 12 % (p-Wert < 0,0001), die Reduktion des relativen Risikos der Gesamtmortalität 9 % (p-Wert < 0,0001) (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015).

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse der CTTC-Meta-Analysen, dass die Darstellung eines statistisch signifikanten Effektes auf die Mortalität neben einer langen Beobachtungsdauer auch eine große Anzahl an Studienteilnehmern und eine große Anzahl an aufgetretenen tödlichen Ereignissen erfordert. Die mediane Beobachtungsdauer ging in den CTTC-Analysen mit ca. 5 Jahren deutlich über die Beobachtungsdauer der FOURIER-Studie von 26,1 Monaten hinaus. Dies zeigt, dass durch die Größe, Laufzeit und das Design der FOURIER-Studie kein Mortalitätseffekt einer Evolocumab + LLT-Behandlung zu erwarten gewesen wäre. Dennoch waren die Ergebnisse der FOURIER-Studie hinsichtlich der LDL-C-Senkung und der Reduktion des relativen Risikos der nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignisse sehr ähnlich zu den Ergebnissen der CTTC-Meta-Analysen (Sabatine et al. 2017a). Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass bei einer längeren Laufzeit und einer größeren Anzahl an verzeichneten fatalen Ereignissen aus klinischer Sicht auch von einer langfristigen Reduktion der Mortalität durch Evolocumab + LLT auszugehen ist.

Gesamtschau Mortalität

Für die Nutzendimension Mortalität (kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität) ist **kein Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Primärer Kombinationsendpunkt

Der primäre Kombinationsendpunkt umfasste den kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und koronare Revaskularisationen. Im primären Kombinationsendpunkt wurde pro Patient immer das erste Ereignis der Komponente, das auftrat, berücksichtigt. Insgesamt erlitten 2.907 Patienten ein Ereignis des primären Kombinationsendpunkts. Davon entfielen 1.344 (9,8 %) auf den Evolocumab-Arm und 1.563 (11,3 %) auf den Placebo-Arm. Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die zusätzlich zur optimierten lipidsenkenden Therapie mit Evolocumab behandelt wurden, reduzierte sich das Risiko des Auftretens von Ereignissen des primären Kombinationsendpunktes um 15 % (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,79; 0,92]; p-Wert < 0,0001). Aus dem Kurvenverlauf der kumulativen Inzidenzen ging hervor, dass der Behandlungseffekt von Evolocumab + LLT nach etwa 5 Monaten einsetzte (Abbildung 4-5).

Eine zusätzlich durchgeführte Landmark-Analyse, unterteilt in die Studienphasen Monat 1 - 12 und Monat 12 - 48, zeigte zudem, dass die Behandlung mit Evolocumab + LLT das Risiko, eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunktes zu erleiden, im 1. Jahr um 12 % (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p-Wert = 0,013) und nach dem 1. Jahr um 19 % (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,73; 0,89]; p-Wert < 0,001) reduzierte. Dieses Ergebnis verdeutlichte, dass das Effektausmaß über den Studienzeitraum hinweg kontinuierlich zunahm (Amgen Inc. 2017c).

Sekundärer Schlüsselpunkt

Im sekundären Schlüsselpunkt, der als Grundlage für die statistische Power der Studie diente, wurden die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall berücksichtigt (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat). Insgesamt erlitten 1.829 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis des sekundären Schlüsselpunktes. Davon waren 816 Patienten (5,9 %) dem Evolocumab + LLT-Studienarm und 1.013 (7,4 %) dem Placebo + LLT-Studienarm zuzuordnen. Mit einem HR von 0,80 (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,88]; p-Wert < 0,0001) betrug die durch Evolocumab + LLT hervorgerufene Reduktion des Risikos 20 %.

Eine zusätzlich durchgeführte Landmark-Analyse, unterteilt in die Studienphasen Monat 1-12 und Monat 12-48, zeigte zudem, dass die Behandlung mit Evolocumab + LLT das Risiko, eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunktes zu erleiden, im 1. Jahr um 16 % (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,74; 0,96]; p-Wert = 0,008) und nach dem 1. Jahr um 25 % (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert < 0,001) reduzierte. Dieses Ergebnis verdeutlichte, dass das Effektausmaß über den Studienzeitraum hinweg kontinuierlich zunimmt (Amgen Inc. 2017c).

Einzelkomponenten des primären und des sekundären Endpunktes

Der Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT zeigte sich ebenfalls in Bezug auf das Risiko für einen Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) und die erste koronare Revaskularisation.

Das Risiko für das Eintreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarktes war durch die Behandlung mit Evolocumab + LLT im Vergleich zur Kontrollgruppe um 27 % reduziert und der Unterschied war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]; p-Wert < 0,0001). Die kumulativen Inzidenzen zeigten, dass der protektive Effekt von Evolocumab + LLT bereits nach 6 Monaten einsetzte.

Im Beobachtungszeitraum erlitten 262 Patienten (1,90 %) unter der Behandlung mit Placebo + LLT einen tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall, wohingegen lediglich 207 Patienten (1,50 %) des Evolocumab + LLT-Arms ein solches Ereignis hatten. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) zeigte sich mit einem HR von 0,79 (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p-Wert = 0,0101) somit ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Patienten, die im Beobachtungszeitraum wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert wurden, war mit 1,71 % (236 Ereignisse) im Evolocumab + LLT-Arm vergleichbar mit dem Anteil an Patienten im Kontrollarm, der bei 1,73 % (239 Ereignisse) lag.

In Bezug auf die koronare Revaskularisation wurde das Risiko durch eine Therapie mit Evolocumab + LLT bei einem HR von 0,78 (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,71; 0,86]; p-Wert < 0,0001) um 22 % reduziert. Die kumulativen Inzidenzen für diesen Endpunkt zeigten einen früh einsetzenden und sich im zeitlichen Verlauf verstärkenden Unterschied zugunsten von Evolocumab + LLT.

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Behandlung mit Evolocumab + LLT führte im Vergleich zu Placebo + LLT zu einer größeren absoluten und prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes (mg/dl) zu jedem Erhebungszeitpunkt. Dieser Unterschied war zu jedem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikant.

Für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes (mg/dl) zeigte sich durchgängig eine statistisch signifikante mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen, auf Basis einer deutlich stärkeren Senkung des LDL-C durch Evolocumab + LLT (Wo. 48: Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: -56,0 [-56,7; -55,2]; p-Wert < 0,0001; Wo. 96: MWD [95 %-KI]: -53,7 [-54,6; -52,9]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: MWD [95 %-KI]: -52,2 [-53,2; -51,2]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere LDL-C-Konzentration der Patienten unter Placebo + LLT-Behandlung lag zu den Erhebungszeitpunkten Woche 48, 96 und 120 zwischen 95,8 und 97,9 mg/dl und zeigte somit keinen Unterschied im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn, der 97,6 mg/dl betrug (Tabelle 4-41).

Demzufolge konnte bei Patienten des Placebo + LLT-Studienarms, im Gegensatz zu Patienten des Evolocumab + LLT-Studienarms, zu keinem Erhebungszeitpunkt eine Senkung des LDL-C-Wertes festgestellt werden.

Für Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung lag die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen 53,27 und 59,10 % im Vergleich zu -0,08 bis 1,93 % unter Placebo + LLT (Tabelle 4-41). Der Unterschied der Behandlungseffekte war über alle Erhebungszeitpunkte hinweg statistisch signifikant und die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes war für Evolocumab + LLT durchwegs größer (MWD [95 %-KI] Wo. 48: -59,02 [-59,74; -58,31]; p-Wert < 0,0001; Wo. 96: -56,76 [-57,63; -55,90]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: -55,20 [-56,21; -54,19]; p-Wert < 0,0001). Die Senkung des LDL-C-Wertes um 61,32 % [-61,75; -60,90] im Evolocumab + LLT-Arm mit einem mittleren Unterschied von -56,79 % ([-57,30; -56,28]; p-Wert < 0,0001) zwischen den Behandlungsarmen konnte sogar bereits zum ersten Messzeitpunkt in Woche 4 festgestellt werden. In einer unabhängigen Auswertung zeigte sich, dass der LDL-C-Senkungseffekt von Evolocumab + LLT über 120 Wochen stabil war und dass auch über diese langanhaltende Behandlungsdauer keine Abschwächung des Effekts zu verzeichnen war (Sabatine et al. 2017c).

Bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine Minderung des LDL-C-Wertes auf unter 70 mg/dl erreichten, zeigte sich ebenfalls ein Vorteil der Therapie mit Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT. In Woche 48 war die Chance einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl zu erzielen für Patienten im Evolocumab + LLT-Arm 32-mal höher als für Patienten unter Placebo + LLT-Behandlung. Auch nach 96 und 120 Behandlungswochen blieb dieser Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab erhalten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der FOURIER-Studie, dass eine Therapie mit Evolocumab + LLT bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko zu einer starken und anhaltenden Senkung des LDL-C-Wertes führt.

Gesamtschau Morbidität

Durch die Gabe von Evolocumab + LLT konnte das Risiko kardiovaskulärer Folgeereignisse (ischämischer Myokardinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisation) gegenüber Placebo + LLT signifikant reduziert werden. Zusätzlich konnte der LDL-C-Wert durch Evolocumab + LLT um bis zu 59 % im Vergleich zu Placebo + LLT reduziert werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die beobachteten Effekte traten außerdem bereits nach einer kurzen Behandlungsdauer mit Evolocumab + LLT ein (z.B. nach 6 Monaten beim tödlichen/nicht-tödlichen Myokardinfarkt und nach 4 Wochen bei der prozentualen Veränderung des LDL-C). Darüber hinaus blieb der LDL-C-Senkungseffekt über die Studiendauer hinweg stabil (bis zum dargestellten Messzeitpunkt in Woche 120). Im selben Zeitraum zeigte sich, dass die Senkung des LDL-C-Wertes durch Evolocumab + LLT zu einem kontinuierlich größer werdenden Unterschied des relativen Risikos der kardiovaskulären Folgeereignisse zwischen dem Evolocumab + LLT- und dem Placebo + LLT-Arm führte (siehe Landmark-Analysen zum primären Kombinationsendpunkt und sekundären Schlüsselendpunkt).

Zusammengenommen stellen die beschriebenen Effekte durch eine Therapie mit Evolocumab eine klare Verbesserung der Behandlung von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko dar. Für die Patientenpopulation in AWG A ergibt sich in der Gesamtschau für die Nutzendimension Morbidität daher ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurden 27.564 Patienten zu Beginn der Studie randomisiert von denen 27.525 Patienten mindestens eine Studienmedikation erhielten und damit in das Safety Analysis Set (SAS) eingingen. In beiden Studienarmen hatten 77,4 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Der Anteil Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) war mit 24,8 % im Evolocumab + LLT-Arm und 24,7 % im Kontrollarm ebenfalls vergleichbar. Gleiches galt für UE, die zum Studienabbruch führten (4,4 vs. 4,2 %).

Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich, dass Teilnehmer des Interventionsarms statistisch signifikant häufiger hypersensitivitätsbezogene Ereignisse (Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: 1,14 [1,02; 1,28]; $p = 0,022$) und UE an der Einstichstelle (OR [95 %-KI]: 1,29 [1,08; 1,55]; $p = 0,006$) aufwiesen als Teilnehmer des Kontrollarms. Diese Art UE gehen nur mit einem geringen Risiko für Folgeschäden oder langfristigen Einschränkungen der Lebensqualität einher. In Bezug auf demyelinationsbezogene Ereignisse zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Evolocumab + LLT (OR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,92]; $p = 0,008$).

In der Studie FOURIER wurde keiner der Teilnehmer nach Behandlung mit Evolocumab + LLT positiv auf neutralisierende Antikörper getestet (Amgen Inc. 2017c).

Gesamtschau Nebenwirkungen

Bei einer übergreifenden Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigte sich, dass Evolocumab + LLT zwar mit einer geringfügig höheren Anzahl an hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen und UE an der Einstichstelle einhergeht, es aber gleichzeitig zu einer niedrigeren Anzahl an demyelinationsbezogenen Ereignissen kommt als bei einer Behandlung mit Placebo + LLT. Nach Abwägung dieser Aspekte lässt sich festhalten, dass Evolocumab + LLT insgesamt ein sehr ausgeglichenes Sicherheitsprofil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + LLT aufweist. Es bestehen somit **keine Hinweise** auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial von Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT.

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

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen	
<i>FOURIER</i>						
Mortalität^a			HR [95 %-KI]			
Gesamtmortalität	444 (3,22) / 13.784	426 (3,09) / 13.780	1,04 [0,91; 1,19]	0,5368	nicht belegt	
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	251 (1,82) / 13.784	240 (1,74) / 13.780	1,05 [0,88; 1,25]	0,6188	nicht belegt	
Morbidität			HR [95 %-KI]			
Primärer Kombinationsendpunkt ^c						
Primäranalyse	1.344 (9,75) / 13.784	1.563 (11,34) / 13.780	0,85 [0,79; 0,92]	< 0,0001	beträchtlich	
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	729 (5,29) / 13.784	824 (5,98) / 13.780	0,88 [0,80; 0,97]	0,013		
Mo. 12 bis Studienende	706 (5,21) / 13.548	866 (6,40) / 13.524	0,81 [0,73; 0,89]	< 0,001		
Sekundärer Schlüsselpunkt ^d						
Primäranalyse	816 (5,92) / 13.784	1.013 (7,35) / 13.780	0,80 [0,73; 0,88]	< 0,0001	beträchtlich	
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	425 (3,08) / 13.784	504 (3,66) / 13.780	0,84 [0,74; 0,96]	0,008		
Mo. 12 bis Studienende	431 (3,18) / 13.548	571 (4,22) / 13.524	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001		

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt					
Tödlicher/nicht-tödlicher MI	468 (3,40)/ 13.784	639 (4,64)/ 13.780	0,73 [0,65; 0,82]	< 0,0001	beträchtlich
Tödlicher MI	23 (0,17)/ 13.784	27 (0,20)/ 13.780	0,85 [0,49; 1,49]	0,5712	nicht belegt
Nicht-tödlicher MI	448 (3,25)/ 13.784	616 (4,47)/ 13.780	0,72 [0,64; 0,82]	< 0,0001	beträchtlich
Zeit bis zum ersten Schlaganfall					
Tödlicher/nicht-tödlicher Schlaganfall	207 (1,50)/ 13.784	262 (1,90)/ 13.780	0,79 [0,66; 0,95]	0,0101	beträchtlich
Tödlicher Schlaganfall	35 (0,25)/ 13.784	33 (0,24)/ 13.780	1,06 [0,66; 1,71]	0,8100	nicht belegt
Nicht-tödlicher Schlaganfall	176 (1,28)/ 13.784	231 (1,68)/ 13.780	0,76 [0,62; 0,92]	0,0060	beträchtlich
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	236 (1,71)/ 13.784	239 (1,73)/ 13.780	0,99 [0,82; 1,18]	0,8889	nicht belegt
Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	759 (5,51)/ 13.784	965 (7,00)/ 13.780	0,78 [0,71; 0,86]	< 0,0001	beträchtlich

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Morbidität			MWD (SE) [95 %-KI]				
Veränderung des LDL-C-Wertes							
Absolute Veränderung ^e							
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-56,0 (0,4) [-56,7; -55,2]			< 0,0001	beträchtlich
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-53,7 (0,4) [-54,6; -52,9]			< 0,0001	
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-52,2 (0,5) [-53,2; -51,2]			< 0,0001	
Prozentuale Veränderung ^e							
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-59,02 (0,37) [-59,74; -58,31]			< 0,0001	beträchtlich
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-56,76 (0,44) [-57,63; -55,90]			< 0,0001	
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-55,20 (0,52) [-56,21; -54,19]			< 0,0001	
Morbidität			OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]		
Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl							
Wo. 48	10.943 (86,5)/ 12.646	2.101 (16,7)/ 12.596	32,10 (0,04) [29,95; 34,40]	5,19 (0,02) [4,99; 5,40]	-69,9 (0,4) [-70,7; -69,0]	< 0,001	beträchtlich
Wo. 96	9.095 (83,5)/ 10.890	1.919 (17,8)/ 10.805	23,46 (0,04) [21,86; 34,40]	4,70 (0,02) [4,51; 4,90]	-65,8 (0,5) [-66,8; -64,8]	< 0,001	
Wo. 120	5.749 (82,8)/ 6.942	1.189 (17,2)/ 6.918	23,21 (0,05) [21,25; 25,36]	4,82 (0,03) [4,57; 5,08]	-65,6 (0,6) [-66,9; -64,4]	< 0,001	

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50\%$							
Wo. 48	9.735 (77,0)/ 12.646	200 (1,6)/ 12.596	207,27 (0,07) [179,17; 239,79]	48,48 (0,07) [42,24; 55,65]	-75,4 (0,4) [-76,2; -74,6]	< 0,001	beträchtlich
Wo. 96	7.941 (72,9)/ 10.890	197 (1,8)/ 10.805	145,00 (0,08) [125,16; 167,98]	40,00 (0,07) [34,81; 45,95]	-71,1 (0,4) [-72,0; 70,2]	< 0,001	
Wo. 120	4.969 (71,6)/ 6.942	133 (1,9)/ 6.918	128,48 (0,09) [107,39; 153,72]	37,23 (0,09) [31,44; 44,09]	-69,7 (0,6) [-70,8; -68,5]	< 0,001	
Nebenwirkungen			OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]		
Gesamtrate UE	10.664 (77,4)/ 13.769	10.644 (77,4)/ 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,01) [0,99; 1,01]	-0,1 (0,5) [-1,1; 0,9]	0,886	kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate SUE	3.410 (24,8)/ 13.769	3.404 (24,7)/ 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,02) [0,96; 1,04]	-0,0 (0,5) [-1,0; 1,0]	0,969	kein zusätzlicher Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	608 (4,4)/ 13.769	573 (4,2)/ 13.756	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,2]	0,306	kein zusätzlicher Schaden
UE von besonderem Interesse							
Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse	653 (4,7)/ 13.769	574 (4,2)/ 13.756	1,14 (0,06) [1,02; 1,28]	1,14 (0,06) [1,02; 1,27]	-0,6 (0,2) [-1,1; -0,1]	0,022	kein zusätzlicher Schaden
UE an der Einstichstelle	267 (1,9)/ 13.769	207 (1,5)/ 13.756	1,29 (0,09) [1,08; 1,55]	1,29 (0,09) [1,08; 1,54]	-0,4 (0,2) [-0,7; -0,1]	0,006	kein zusätzlicher Schaden
Neurokognitive Ereignisse	217 (1,6)/ 13.769	202 (1,5)/ 13.756	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	-0,1 (0,1) [-0,4; 0,2]	0,466	kein zusätzlicher Schaden
Demyelinationsbezogene Ereignisse	102 (0,7)/ 13.769	143 (1,0)/ 13.756	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,3 (0,1) [0,1; 0,5]	0,008	kein zusätzlicher Schaden

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörung	407 (3,0) / 13.769	370 (2,7) / 13.756	1,10 (0,07) [0,96; 1,27]	1,10 (0,07) [0,96; 1,26]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,1]	0,182	kein zusätzlicher Schaden
Diabetesbezogene Ereignisse ^f	677 (8,1) / 8.337	644 (7,7) / 8.339	1,06 (0,06) [0,94; 1,18]	1,05 (0,05) [0,95; 1,17]	-0,4 (0,4) [-1,2; 0,4]	0,342	kein zusätzlicher Schaden
Immunogenitätsbezogene Ereignisse ^g	77 (0,6) / 13.748	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	kein zusätzlicher Schaden

a: Anzahl Patienten mit Ereignis.
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (entspricht jeweils 100 %).
 c: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.
 d: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall.
 e: Prozentangabe händisch errechnet.
 f: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die vor Studienbeginn keine Diabetes-Diagnose hatten. Das Ereignis beschreibt demnach eine Diabetes-Neuerkrankung.
 g: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die auswertbare Laborparameter hatten. Immunogenitätsbezogene Ereignisse wurden ausschließlich für die Evolocumab + LLT-Gruppe berichtet, da aufgrund des Wirkstoffs nur in dieser Gruppe eine Antikörper-induzierte Immunreaktion zu erwarten war.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzen-Verordnung (AM-NutzenV) als **beträchtlich** einzustufen. Evolocumab eröffnet erwachsenen Patienten mit einer klinisch manifestierten kardiovaskulären Vorerkrankung und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz einer individuell optimierten Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Chance auf eine(n):

- sehr schnelle, starke und im Zeitverlauf anhaltende LDL-C-Reduktion,
- klinisch relevante Reduktion des relativen Risikos für ein kardiovaskuläres Folgeereignis proportional zur LDL-C-Senkung und Expositionsdauer (Ference et al. 2017),
- über die Zeit größer werdenden Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos für ein kardiovaskuläres Folgeereignis im Vergleich von Evolocumab + LLT zu Placebo + LLT (siehe Landmark-Analysen) und
- insgesamt gute Verträglichkeit auf einem vergleichbaren Niveau wie Placebo + LLT.

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.

Seit dem 17.07.2015 wird Evolocumab (Repatha®; 140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewandt:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Repatha® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet (Amgen Europe B.V. 2017).

Patientenpopulation

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wurden für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz optimierter medikamentöser Therapie zur Lipidsenkung (individuell optimierte Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)) die LDL-C-Werte nicht erreichen, gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bewertet. Das sehr hohe kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergab sich einerseits durch die hohen LDL-C-Werte und andererseits durch das Vorliegen von kardiovaskulären, aggravierend wirkenden Komorbiditäten (Begleitdiagnosen), wie z.B. Diabetes mellitus Typ II. Letztere spielen neben dem modifizierbaren Risikofaktor LDL-C eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung des kardiovaskulären Gesamtrisikos eines Patienten (siehe hierzu jeweils Modul 3 A und 3 B Abschnitt 3.2.2 und Tabelle 3-2 sowie Abbildung 3-3).

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) wurde zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- Population 1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht vollständig ausgeschöpft worden sind, und für die Statine infrage kommen (AWG A).
- Population 2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und für die als „ultima ratio“ nur noch die Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie zur Lipidsenkung infrage kommt (AWG B).

Modul 4 A adressiert Patientenpopulation 1. Patientenpopulation 2 wurde in Modul 4 B behandelt.

Bezogen auf das erste Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab nach § 35a SGB V und dem zugehörigen Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 repräsentiert die hier genannte Patientenpopulation 1 die im damaligen Beschluss definierte Patientenpopulation a1 (a1: Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt).

Patientenpopulation 2 entspricht der im damaligen Beschluss definierten Patientenpopulation a3 (a3: Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind).

Die im damaligen Beschluss weiterhin genannten Patientenpopulationen a2 und b werden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung nicht adressiert. Für Patientenpopulation a2 liegen keine Daten vor, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden. Für Patientenpopulation b liegen keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse auf Basis randomisierter klinischer Studien in expliziter Form vor.

Intervention

Die zulassungskonforme, medikamentöse Therapie mit Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit einer maximal tolerierbaren lipidsenkenden Therapie ist die zu bewertende Intervention, auf deren Basis Nutzen und Zusatznutzen dargestellt und nachgewiesen wurden (Amgen Europe B.V. 2017).

Vergleichstherapie

Für die in AWG A vorliegende Patientenpopulation, die medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft haben, und für die Statine infrage kommen, wurde vom G-BA im Zuge der ersten Nutzenbewertung eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen wurden auf Basis patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt.

Studientyp

Die Ableitung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab für die Zielpopulation in AWG A erfolgte auf Grundlage der RCT FOURIER. Diese wurde zudem multizentrisch und unter Verblindung von Patienten und behandelndem Personal durchgeführt.

Mit der Darstellung der FOURIER-Studie konnte erstmalig der Nachweis der Wirksamkeit von Evolocumab auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei der Behandlung von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erbracht werden. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab erfolgte auf Basis patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. Geeignete Patienten mussten vor Studienbeginn in beiden Studienarmen auf eine individuell optimierte Statindosis \pm Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) zur Lipidsenkung eingestellt sein, die während der Studie als Hintergrundtherapie verabreicht wurde. Jeder Patient musste mindestens Atorvastatin mit einer Dosierung von 20 mg erhalten. Eine höhere Dosis von mindestens Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent wurde empfohlen. Tatsächlich erhielten 69,3 % der Patienten ein hochdosiertes Statin und 30,4 % der Patienten ein moderat dosiertes Statin (Amgen Inc. 2017c).

Vor diesem Hintergrund lautete die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A folgendermaßen:

Wie groß sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zu einer maximal tolerierbaren diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die die LDL-C-Ziele nicht erreichen?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

In die Zusatznutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die in Tabelle 4-2 dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Details
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko ^a , die mit der maximal tolerierbaren Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) die LDL-C-Ziele nicht erreichen	Studienpopulation abweichend	Konsistenz mit Fachinformation (Amgen Europe B.V. 2017)
2	Intervention	Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c. verabreicht) in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipid-senkenden Therapien (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer)	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3	Komparator	Maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (LLT)	Intervention abweichend	-

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Details
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens ein Endpunkt aus den Nutzenkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzenkategorien nach Vorgaben der VerFO G-BA
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte, klinische Studien	Studien, die nicht-randomisiert, nicht-kontrolliert oder klinisch sind	Gemäß § 5 Absatz 3 VerFO G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
6	Studiendauer	≥ 52 Wo.	Studiendauer abweichend	-
7	Sprache	Deutsch, Englisch	Sprache abweichend	-
8	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Meta-Analysen, narrative Review-Artikel, genetische, tierexperimentelle, in vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Dosisfindungsstudien, Fallberichte, Zusammenfassungen, Briefe, Kommentare	Siehe Anforderungen der VerFO G-BA (Abschnitt 4.2.2)
<p>a: Es handelt sich um Patienten mit eindeutiger klinischer Diagnose einer Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie, die darüber hinaus eine klinisch manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen (vorangegangener Myokardinfarkt oder Schlaganfall, symptomatische pAVK), für die eine medikamentöse lipidsenkende Therapie indiziert ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Europe B.V. 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017)</p>				

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen dem zugelassenen AWG von Evolocumab mit einem Fokus auf Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko gemäß den aktuellen European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)-Leitlinien (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung als Einschlusskriterium gewählt (Amgen Inc. 2017b). Die Wahl des Komparators wurde dem G-BA-Beratungsgespräch zur vorangegangenen Nutzenbewertung entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

In den Studien müssen gemäß § 35a des SGB V patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Die eingeschlossenen Studien sollten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 definiert, betrachten.

Gemäß den Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bezüglich des Evidenzgrades der eingeschlossenen Studien wurden nur placebo- oder aktivkontrollierte RCT betrachtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Die Dauer der Studien für lipidsenkende Therapien sollte mindestens 3 Monate betragen, um die Wirkung einer Reduktion des LDL-C auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse untersuchen zu können, da es sich bei der zugrunde liegenden Erkrankung um eine chronische handelt und kardiovaskuläre Ereignisse als langfristige Folge dieser Grunderkrankung entstehen. Vorzugsweise sollte die Studiendauer aber bis zu 1 Jahr betragen. Dieser Zeitraum wird als Voraussetzung erachtet, um patientenrelevante Veränderungen zu beobachten (European Medicines Agency 2016). Dennoch sollte bei der Mindeststudiendauer beachtet werden, dass diese nicht nur im Hinblick auf die zugrunde liegende Erkrankung, sondern auch im Hinblick auf den zu beobachtenden Effekt gewählt werden sollte. D.h. dass z.B. eine Studiendauer von ≥ 4 Wochen ausreicht, um die LDL-C-senkende Wirkung von Evolocumab zu untersuchen. Dies liegt daran, dass diverse Studien aus dem PROFICIO-Studienprogramm zu Evolocumab und auch die FOURIER-Studie zeigen konnten, dass eine starke und konsistente LDL-C-Senkung bereits nach vier Wochen eintritt (Blom et al. 2014, Robinson et al. 2014, Raal et al. 2015, Sabatine et al. 2015, Sabatine et al. 2017b). Eine ausführliche Diskussion dieser Thematik kann in Abschnitt 4.2.2 in Modul 4 B eingesehen werden.

Die Beschränkung der Sprache auf Deutsch und Englisch ergibt sich aus den allgemeinen Anforderungen des G-BA an Nutzendossiers.

Es wurden nur Studien zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, auf die alle Einschlusskriterien zutrafen. Die Studienberichte zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in vollständiger Form in Modul 5.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte über die Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken Cochrane Central Register of controlled Trials, MEDLINE sowie EMBASE (Datum der Suche: 01.03.2018). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung der Suchen hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in MEDLINE der Filter nach Cochrane und in MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Filter modifiziert nach Wong verwendet (Wong et al. 2006, Lefebvre 2008).

Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt (Datum der Suche: 01.03.2018):

- U.S. National Institutes of Health, [ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
URL: <http://www.ClinicalTrials.gov/>
- EU-CTR
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- ICTRP Search Portal
URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst.

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 Relevanz der über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurde auf Basis der Titel, Zusammenfassungen und der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Reviewern unabhängig voneinander beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei einem positiven Urteil in das Dossier zur Nutzenbewertung aufgenommen. Die Relevanz von Publikationen und Registereinträgen wurde bei einem Dissens beider Reviewer entweder durch abermaliges Sichten mit anschließender Diskussion gelöst oder durch Hinzuziehen eines dritten unabhängigen Gutachters abschließend bewertet. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Der Selektionsprozess wurde mithilfe von MS Excel elektronisch dokumentiert. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Publikationen bzw. Studien wurden getrennt nach den unterschiedlichen Suchen und unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C bzw. Anhang 4-D hinterlegt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben aus dem Studienprotokoll und dem Studienbericht herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft.

Eine Einordnung als niedriges Verzerrungspotenzial wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die nach Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und zu weiteren potenziell verzerrenden Punkten berücksichtigt. Eine Einordnung als niedriges Verzerrungspotenzial wurde vorgenommen, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

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 Studie FOURIER erfolgte entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm; Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten der Studien (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Interventionen wurden in Tabelle 4-8, Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

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.

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.

Gegenstand der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens war die Studie FOURIER (20110118; NCT01764633).

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Population in der Studie FOURIER wurden demografische und krankheitsspezifische Daten herangezogen. Diese bildeten auch die Grundlage für die Darstellung des medizinischen Nutzens und für den Nachweis des Zusatznutzens. Außerdem wurden diese Merkmale, neben weiteren, zur Bildung der a priori und a posteriori definierten Subgruppenanalysen verwendet. Zu Studienbeginn erfasste Patientencharakteristika waren:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Geografische Region
- Alter

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn
- Statin-Hintergrundtherapie
- LDL-C zu Studienbeginn

- LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung
- Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Konzentration zu Studienbeginn
- Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Myokardinfarkt (ggf. zusätzlich zu weiterem kardiovaskulären Ereignis)
 - Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall (ggf. zusätzlich zu weiterem kardiovaskulären Ereignis)
 - Myokardinfarkt allein
 - Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall allein
 - Symptomatische pAVK
 - Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse ($\geq 1, 2$ oder 3)
- Diabetes mellitus Typ I
- Diabetes mellitus Typ II
- Chronische Nierenerkrankung

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
<i>FOURIER</i>	
Mortalität	Gesamtmortalität Zeit bis zum kardiovaskulären Tod
Morbidität	Primärer Kombinationsendpunkt ^a Sekundärer Schlüsselendpunkt ^b Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> • Tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall <ul style="list-style-type: none"> • Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall • Tödlicher Schlaganfall • Nicht-tödlicher Schlaganfall

Nutzendimension	Endpunkte
	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation Veränderung des LDL-C-Wertes <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes • Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50\%$ • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl
Lebensqualität	Wurde nicht erhoben.
Nebenwirkungen	Gesamtrate UE Gesamtrate SUE UE, die zum Studienabbruch führten UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse ○ UE an Einstichstelle ○ Neurokognitive Ereignisse ○ Demyelinationsbezogene Ereignisse ○ Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen ○ Diabetesbezogene Ereignisse ○ Immunogenitätsbezogene Ereignisse
<p>a: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.</p> <p>b: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</p>	

Mortalität

Die Nutzendimension Mortalität wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in der FOURIER-Studie erfasst:

- Gesamtmortalität
- Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 der AM-NutzenV und laut § 3 des 5. Kapitels der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Die Patientenrelevanz begründet sich durch den direkten Nutzen, den der erkrankte Patient aus einer Verlängerung seiner Lebenszeit ziehen kann. Somit ist auch der Endpunkt Gesamtmortalität als patientenrelevant zu betrachten.

Validität

Die Validität des Endpunktes Gesamtmortalität ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Operationalisierung

Die Gesamtmortalität war in der FOURIER-Studie definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Alle Todesfälle wurden von den verantwortlichen Prüfärzten erhoben und von einem ebenfalls unabhängigen, externen Bewertungskomitee (Clinical Events Committee, CEC), das keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung besaß, entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Der Endpunkt Gesamtmortalität umfasste Todesereignisse, die sowohl kardiovaskulären als auch nicht-kardiovaskulären Ursprungs waren und solche, deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen war. Die kardiovaskulären Todesursachen sind unter dem Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod definiert. Alle anderen möglichen Todesursachen sind im Studienbericht nachzulesen (Amgen Inc. 2017c).

Studienteilnehmer, die während der Studie kein tödliches Ereignis erfuhren, wurden hinsichtlich der Primäranalysen zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt oder dem Studienende zensiert. Die Gesamtmortalität war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der Full-Analysis-Set (FAS)-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet.

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Lebensdauer gilt entsprechend des § 2 der AM-NutzenV und laut § 3 des 5. Kapitels der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Die Patientenrelevanz begründet sich durch den direkten Nutzen, den der erkrankte Patient aus einer Verlängerung seiner Lebenszeit ziehen kann. Somit ist auch der Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod als patientenrelevant zu betrachten.

Validität

Die kardiovaskuläre Mortalität wurde vom G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen als valide und patientenrelevant anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016b). Auch die Heart Failure Gruppe der European Society of Cardiology teilt diese Einschätzung (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011, Zannad et al. 2013, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016b). Die Validität des Endpunktes Zeit bis zum kardiovaskulären Tod ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Operationalisierung

Die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod war in der Studie FOURIER definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Alle Todesfälle wurden von den verantwortlichen Prüfärzten erhoben und von einem ebenfalls verblindeten, unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Zu den kardiovaskulären Todesursachen zählten akuter Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe, kardiovaskuläre Blutungen sowie andere Ursachen, die einen spezifischen kardiovaskulären Zusammenhang aufwiesen (z.B. Lungenembolie oder pAVK).

Studienteilnehmer, die während der Studie kein tödliches Ereignis erfuhren, wurden hinsichtlich der Primäranalysen zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt oder dem Studienende zensiert. Die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet.

Morbidität

Die Nutzendimension Morbidität wurde in der FOURIER-Studie anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert:

- Primärer Kombinationsendpunkt bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichen Myokardinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall, bis zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder bis zur koronaren Revaskularisation
- Sekundärer Schlüsselpunkt bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall
- Zeit bis zum Myokardinfarkt
 - Tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - Tödlicher Myokardinfarkt
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Zeit bis zum Schlaganfall (hämorrhagisch/nicht-hämorrhagisch)
 - Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Tödlicher Schlaganfall
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
- Zeit bis zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
- Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

- Veränderung des LDL-C-Wertes
 - Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes
 - Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes
 - Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50\%$
 - Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl

Primärer Kombinationsendpunkt

Patientenrelevanz

Der primäre Kombinationsendpunkt besteht aus den Ereignissen kardiovaskulärer Tod (inklusive tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.

Die fünf in diesem Kombinationsendpunkt zusammengefassten Ereignisse sind patienten-relevant (siehe Erläuterungen zur Patientenrelevanz der Einzelkomponenten), da sie mit Folgeschäden, der Verringerung der Lebensqualität und der Reduktion der Lebenserwartung des Patienten einhergehen.

Validität

Der primäre Kombinationsendpunkt besteht aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich), Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und koronare Revaskularisation. Diese kardiovaskulären Ereignisse wurden anhand objektiver Kriterien diagnostiziert (Hicks et al. 2015). Alle Diagnosen wurden von einem unabhängigen CEC, das keine Kenntnis über die Gruppeneinteilung besaß, anhand standardisierter Definitionen bewertet.

Operationalisierung

Die Komponenten des primären Kombinationsendpunktes wurden auf Basis der Zeit vom Studienbeginn bis zum Tag des Auftretens eines der definierten Ereignisse gemessen. Alle Ereignisse wurden von den verantwortlichen Prüfärzten erhoben und von einem ebenfalls verblindeten, unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Die Definitionen der Einzelkomponenten des primären Kombinationsendpunktes sind unter der Operationalisierung der Einzelendpunkte aufgeführt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus dem primären Kombinationsendpunkt wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet. In die Analyse des Endpunktes ging lediglich das erste Ereignis ein, das ein Studienteilnehmer erfahren hatte.

Sekundärer Schlüsselendpunkt

Patientenrelevanz

Der sekundäre Schlüsselendpunkt besteht aus den patientenrelevanten Ereignissen kardiovaskulärer Tod (inklusive tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Die kardiovaskulären Ereignisse wurden anhand objektiver Kriterien diagnostiziert und von einem verblindeten, unabhängigen CEC anhand standardisierter Definitionen beurteilt. Die Benennung des vorliegenden Endpunktes in Schlüsselendpunkt ist auf seine Bedeutung in der Studie FOURIER zurückzuführen. Zum einen sind die Einzelkomponenten des sekundären Schlüsselendpunktes allesamt patientenrelevant und von hoher und ähnlicher Schwere. Zum anderen war es der sekundäre Schlüsselendpunkt, der die Ereignissteuerung der Studie FOURIER bestimmte (siehe Abschnitt zur Operationalisierung).

Dieser Kombinationsendpunkt wurde bereits in der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor durch den G-BA als valide und patientenrelevant eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011).

Validität

Der sekundäre Schlüsselendpunkt ist gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen, da eine Reduktion der aufgeführten Einzelereignisse zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes führt und demnach langfristig auch einen positiven Einfluss auf die Verlängerung des Überlebens bedingt. Der sekundäre Schlüsselendpunkt entspricht den Kombinationsendpunkt major cardiovascular Events (MACE)-3, der vom IQWiG und G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen bereits als valide und patientenrelevant anerkannt wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016b).

Operationalisierung

Die Berechnung der Studienteilnehmerzahl für die Studie FOURIER erfolgte auf Basis des sekundären Schlüsselendpunktes. Aus einer Meta-Analyse, die den Zusammenhang zwischen LDL-C-Reduktion und kardiovaskulären Ereignissen untersuchte, ging hervor, dass jede LDL-C-Reduktion von 1,8 mg/dl das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um 1 % senkt (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010). Daher wurde für den sekundären Schlüsselendpunkt das HR auf 0,85 festgelegt und durch die Annahme, dass etwa 1.630 von ungefähr 27.500 Patienten den sekundären Schlüsselendpunkt erreichen müssen, mit einer Power von 90 % versehen. Die Komponenten des sekundären Schlüsselendpunktes wurden auf Basis der Zeit vom Studienbeginn bis zum Tag des Auftretens eines der definierten Ereignisse gemessen. Alle Ereignisse des sekundären Schlüsselendpunktes wurden unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Die Definitionen der Einzelkomponenten des sekundären Schlüsselendpunktes sind unter der Operationalisierung der Einzelendpunkte aufgeführt.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus dem sekundären Schlüsselendpunkt war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet. In die Analyse des Endpunktes ging lediglich das erste Ereignis ein, das ein Studienteilnehmer erfahren hatte.

Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt

Patientenrelevanz

Ein Myokardinfarkt stellt ein schwerwiegendes, patientenrelevantes Ereignis dar, welches unmittelbar lebensbedrohlich ist und intensivmedizinisch betreut werden muss, da es innerhalb von Sekunden zum plötzlichen Herztod führen kann (Robert Koch Institut 2006). Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 der AM-NutzenV und laut § 3 des 5. Kapitels der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Wird die Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt und damit die Gesamtüberlebenszeit verlängert, so ist dies für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen.

Weiterhin stellt auch ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt ein gravierendes Krankheitsereignis dar. Die Betroffenen weisen verschiedenste Symptome auf, die aufgrund ihrer mentalen und körperlichen Bedrohlichkeit als patientenrelevant einzustufen sind. Hierzu zählen retrosternales Druckgefühl mit thorakalem Schmerz, Schmerzen, die in den linken Arm, zwischen die Schulterblätter, in den Unterkiefer, den Hals oder Oberbauch ausstrahlen, beklemmendes Engegefühl im Brustbereich, heftiger Druck oder Brennen im Brustkorb, Angst, Schwäche, Vernichtungsgefühl bis hin zur Bewusstlosigkeit, Schweißausbruch, Atemnot, Übelkeit und manchmal Erbrechen. Im Rahmen eines Myokardinfarktes kommt es zum Absterben von Herzmuskelgewebe, wodurch irreversible Schäden entstehen können. Eine mögliche Langzeitfolge ist die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Die Folgeschäden können eine dauerhafte Invalidität hervorrufen und gehen mit einer Einschränkung der Lebensqualität bis hin zur Pflegebedürftigkeit sowie mit einer zusätzlich erforderlichen medikamentösen Langzeittherapie einher (Robert Koch Institut 2006). Demnach ist die in der FOURIER-Studie dargestellte Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Validität

Die Diagnose eines Myokardinfarktes erfolgte anhand objektiver Kriterien und wurde vom unabhängigen CEC bestätigt. Die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich) wurde vom G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen bereits als valide und patientenrelevant anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016b).

Operationalisierung

Die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt war in der FOURIER-Studie definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Auftretens des ersten Myokardinfarktes (tödlich/nicht-tödlich). Alle tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkte wurden von den verantwortlichen Prüfärzten erhoben und von einem ebenfalls verblindeten, unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Unter die Definition Myokardinfarkt fielen ein spontaner Myokardinfarkt, ein Myokardinfarkt nach ischämischer Unterversorgung, ein Myokardinfarkt, der zum Tod führte ohne dass Laborwerte vorlagen und ein Myokardinfarkt, der in Zusammenhang mit einer Angioplastie, einer Stentthrombose, einer Restenosisierung oder einem Koronararterien-Bypass stand. Die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich) war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet. Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Myokardinfarktes auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet.

Zeit bis zum ersten Schlaganfall

Patientenrelevanz

Ein Schlaganfall stellt ein schwerwiegendes, patientenrelevantes Ereignis dar, welches unmittelbar lebensbedrohlich ist und intensivmedizinisch betreut werden muss (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Die größte Gefahr eines Schlaganfalls stellt der Tod als Folgekomplikation dar. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 der AM-NutzenV und laut § 3 des 5. Kapitels der VerFO als patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Wird die Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall und damit die Gesamtüberlebenszeit verlängert, so ist dies für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen. Weiterhin stellt auch ein nicht-tödlicher Schlaganfall ein gravierendes Krankheitsereignis dar, durch das das Risiko für weitere Schlaganfälle gesteigert wird. Durch die akute Schädigung von Hirnarealen leiden die Patienten nach einem nicht-tödlichen Schlaganfall häufig an dauerhaften Beeinträchtigungen, wie Lähmungen, Parästhesien, Sprach-, Sprech- oder Schluckstörungen, die ein selbstbestimmtes Leben erschweren oder gar unmöglich machen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Demnach ist die in der FOURIER-Studie dargestellte Zeit bis zum ersten Schlaganfall als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Validität

Die Diagnose eines Schlaganfalls erfolgte anhand objektiver Kriterien und wurde vom unabhängigen CEC bestätigt. Die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) wurde vom G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen bereits als valide und patientenrelevant anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016b).

Operationalisierung

Die Zeit bis zum ersten Schlaganfall war in der FOURIER-Studie definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Auftretens des ersten Schlaganfalls (tödlich/nicht-tödlich). Alle tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfälle wurden von den verantwortlichen Prüfarzten erhoben und von einem ebenfalls verblindeten, unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. In die Analyse gingen Schlaganfälle ein, die ischämischer oder hämorrhagischer Natur waren und weiterhin auch Schlaganfälle, für die eine eindeutige Zuordnung nicht möglich war. Die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet. Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Schlaganfalls auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet.

Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist unabhängig von ihrer Ursache direkt patientenrelevant gemäß § 2 der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017). Weiterhin beeinträchtigt jede Krankenhauseinweisung den Patienten in der Ausführung der alltäglichen Funktionen und Aktivitäten sowie der Ausübung des Berufes erheblich und verschlechtert das Wohlbefinden. Im vorliegenden Fall wird als Hospitalisierungsgrund eine instabile Angina pectoris zugrunde gelegt, die – genauso wie der Myokardinfarkt – mit dem Absterben von Herzmuskelgewebe assoziiert ist und somit einer medizinischen Akutbehandlung bedarf. Lediglich das Ausmaß der Schädigung ist geringer als beim akuten Herzinfarkt. Eine Angina pectoris ist in der Regel mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden, da die Symptome wie Brustenge und Schmerzen bereits im Ruhezustand auftreten (Robert Koch Institut 2006). Daher ist die in der FOURIER-Studie dargestellte Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Validität

Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ist gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen, da es sich bei stationären Behandlungen einer Angina pectoris um eine akut-medizinische Intervention handelt. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris und der damit assoziierten Hospitalisierung ist daher ein unmittelbares Maß für die klinische Wirksamkeit der lipidsenkenden Therapie. Die Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris wurde anhand objektiver Kriterien festgestellt (Hicks et al. 2015). Der Endpunkt ist daher als valide einzustufen.

Operationalisierung

Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris war in der FOURIER-Studie definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris. Alle Ereignisse wurden von den verantwortlichen Prüfern erhoben und von einem ebenfalls verblindeten, unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Eine Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris lag vor, wenn ein mindestens zehnminütig andauerndes ischämisches Unbehagen (Angina pectoris oder äquivalente Symptome) die Einlieferung ins Krankenhaus binnen 24 Stunden bedingte, und einen mindestens 24-stündigen Aufenthalt zur Folge hatte. Voraussetzung waren außerdem definierte Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) und im Blutbild (kardiale Biomarker) sowie der Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes. Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet.

Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

Patientenrelevanz

Die Notwendigkeit für eine koronare Revaskularisation (z.B. mittels perkutaner koronarer Intervention oder Bypassoperation) ergibt sich aus einer erheblichen therapiebedürftigen Einschränkung der Durchblutung des Herzens. Ohne diese medizinische Akutbehandlung können schwere, potenziell tödliche Komplikationen, wie Myokardinfarkt oder ischämische Kardiomyopathie, resultieren. Die Indikation für eine koronare Revaskularisation ist damit Ausdruck eines schwerwiegenden patientenrelevanten Zustandes (Robert Koch Institut 2006). Demnach ist die in der FOURIER-Studie dargestellte Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Validität

Die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation ist gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen, da es sich hierbei um eine medizinische Akutbehandlung handelt, ohne die es durch die Durchblutungsstörung des Herzens zu schweren und potenziell tödlichen Folgekomplikationen, wie Myokardinfarkt, kommen kann. Eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Durchführung einer koronaren Revaskularisation ist daher ein unmittelbares Maß für die klinische Wirksamkeit der lipidsenkenden Therapie. Die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation war anhand objektiver Kriterien feststellbar und wurde vom unabhängigen CEC bestätigt (Hicks et al. 2015). Der Endpunkt ist daher als valide einzustufen.

Operationalisierung

Die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation war in der FOURIER-Studie definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der ersten koronaren Revaskularisierung. Alle Ereignisse wurden von den verantwortlichen Prüfern erhoben und von einem ebenfalls verblindeten, unabhängigen, externen CEC entsprechend standardisierter Definitionen beurteilt. Unter koronarer Revaskularisation wurden alle Verfahren zur Erweiterung oder Wiedereröffnung verengter oder verschlossener Blutgefäße verstanden. Hierbei wurden sowohl Wahleingriffe (elective percutaneous coronary intervention, PCI), die keiner medizinischen Dringlichkeit bedurften, als auch medizinisch notwendige Eingriffe (urgent PCI) erfasst. Die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation war als sekundärer Endpunkt definiert und wurde in Form einer Ereigniszeitanalyse auf Grundlage der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, ausgewertet.

Veränderung des LDL-C-Wertes

Patientenrelevanz

Lang anhaltend hohe LDL-C-Plasmakonzentrationen spielen eine kausale Rolle bei der Entstehung von atherosklerotischen Plaques und der Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse (Schäfer 2007, Ference et al. 2017). Der Zusammenhang zwischen dem LDL-C und der Atherosklerose wurde bereits in verschiedenen intravascular Ultrasound (IVUS)-Studien zu Statinen und in der von Amgen durchgeführten Studie GLAGOV untersucht, die die Auswirkung einer Therapie mit Evolocumab auf die Veränderung des totalen und prozentualen Atheromvolumens analysierte (Nicholls et al. 2016).

In der randomisierten, kontrollierten Studie GLAGOV konnte gezeigt werden, dass eine LDL-C-Senkung durch Evolocumab das Atheromvolumen verringern kann. Hierzu wurden das totale und das prozentuale Atheromvolumen mittels IVUS-Imaging bemessen, welche als starke Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse gelten (Nicholls et al. 2016). Die Daten zeigten, dass durch die Gabe von Evolocumab zusätzlich zu einer begleitenden Statintherapie die LDL-C-Werte deutlich unter den Zielwert von 70 mg/dl gesenkt werden konnten (Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT: 36,6 mg/dl vs. 93,0 mg/dl) und damit eine statistisch signifikante Reduktion des Plaquevolumens einherging (Nicholls et al. 2016). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei Unterschreiten dieses Zielwertes eine Verlangsamung und ggf. eine Regression der Atherosklerose herbeigeführt werden können. Auch Studien mit Statinen, die die Auswirkung einer LDL-C-Senkung auf das Atheromvolumen untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass unterhalb eines kritischen LDL-C-Wertes von ca. 70 mg/dl eine Verlangsamung, bzw. Regression der Atherosklerose möglich ist (Anderson et al. 1987, Nissen et al. 2006) (siehe hierzu auch Module 3 A und 3 B Abschnitt 3.2.4).

Menschen mit fortgeschrittener Atherosklerose erleiden häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und ischämischer Schlaganfall (Akram et al. 2010, Nicholls et al. 2011). Die Atherosklerose ist mit einer massiven Zunahme des kardiovaskulären Risikos verbunden. Eine Regression der Atherosklerose geht mit einer besseren Überlebensprognose einher.

Große epidemiologische Studien stellten bereits einen direkten Zusammenhang zwischen den LDL-C-Plasmawerten und der Rate an neuen Fällen von koronarer Herzkrankheit (KHK) (Assmann et al. 1997, Wilson et al. 1998, Stamler et al. 2000, Sharrett et al. 2001, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010) sowie koronaren Ereignissen fest (Anderson et al. 1987, Neaton et al. 1992, Sharrett et al. 2001). Daten aus einer prospektiven, deutschen Herz-Beobachtungsstudie in Münster (PROCAM) haben gezeigt, dass erhöhte LDL-C-Level bei Männern (N = 4.849) zu den wichtigsten beeinflussbaren Faktoren für schwere koronare Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt und Herztod, gehören (Assmann et al. 1997). Erst kürzlich veröffentlichte die Europäische Gesellschaft für Atherosklerose eine Konsenserklärung, in der sie das LDL-C eindeutig als kausale Ursache für atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen auswies (Ference et al. 2017).

Neben dem kausalen Zusammenhang zwischen dem LDL-C, der Atherosklerose und den kardiovaskulären Ereignissen hat ein anhaltend hohes LDL-C-Niveau eine Auswirkung auf die Lebensqualität von Patienten. Viele Patienten mit permanent hohen bzw. nicht auf Zielniveau gesenkten LDL-C-Werten leiden unter der ständigen Angst, ein kardiovaskuläres Ereignis erstmalig oder repetitiv zu erleiden (Strandberg et al. 2004, Gross et al. 2012, 1 A Pharma GmbH 2017).

Sogenannte Psychodrama-Workshops mit Patienten, die seit Jahren an einer schweren Hypercholesterinämie leiden, haben die Gefühlslage dieser Patienten offenbart. Im Jahr 2014 wurden 26 Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, verteilt auf vier Psychodrama-Workshops in Deutschland, befragt, um die Wahrnehmung sowohl ihrer Erkrankung als auch der Apherese-Therapie und die Auswirkung der Apherese auf die Lebensqualität zu untersuchen. Einschluss-Voraussetzungen waren die Diagnose einer schweren Hypercholesterolemie (nach internationaler Klassifikation von Krankheiten (International Classification of Diseases, ICD-10)), mindestens ein vorhergegangenes kardiovaskuläres Ereignis, eine laufende Apherese-Therapie und ein Alter von maximal 72 Jahren. Die Teilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 63 Jahren. Das Konzept der verwendeten Psychodrama-Methoden zielte darauf ab, „ohne direkte Fragen zu fragen“. Dazu wurden Patienten beispielsweise aufgefordert, in Rollenspielen Empfindungen zu vorgegebenen Situationen zu beschreiben, Satzergänzungen zur Bedeutung der Diagnose zu finden oder Fotos als Symbole für die notwendige Apherese-Behandlung zuzuordnen (Schmid et al. 2015a). Die Ergebnisse machten die Belastung der Betroffenen durch die Erkrankung, insbesondere auch die mangelnde Kontrolle des LDL-C nachvollziehbar. Dies wird verdeutlicht durch Aussagen wie **„Tut nicht weh und das ist schlimm“**, **„Die Angst ist da in meinem Kopf!“** und **„Die Frage ist immer, was kommt noch alles?“** (Schmid et al. 2015b). Damit ist die Veränderung des LDL-C-Wertes als patientenrelevant anzusehen.

Validität

Die Beobachtung der Veränderung der LDL-C-Werte beruht auf objektiven und klar definierten Laborparametern, die durch standardisierte und qualitätsgesteuerte Labormethoden erfolgt (siehe Abschnitt zur Operationalisierung). Daher ist die Veränderung des LDL-C-Wertes als valide einzustufen.

Operationalisierung

Zur Bewertung der Veränderung des LDL-C-Wertes in der FOURIER-Studie wurden die LDL-C-Werte zu Studienbeginn, definiert als erster Tag der Gabe der Studienmedikation, mit denen nach unterschiedlichen Behandlungszeiträumen, u.a. 48, 96 und 120 Wochen, verglichen. Anschließend wurden die Differenzen der LDL-C-Werte innerhalb der Behandlungsarme mit den LDL-C-Werten zwischen den Armen verglichen.

Zur Messung des LDL-C-Wertes wurden den Studienteilnehmern bei vorab festgelegten Visiten im nüchternen Zustand Blutproben entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. In der Studie FOURIER wurden diese dem Studienteilnehmer zu Studienbeginn und in Woche 4, 12, 24 und anschließend 24-wöchentlich entnommen. Bei der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes handelte es sich um einen explorativen Endpunkt der Studie FOURIER. Dieser wurde u.a. zu Woche 48, 96 und 120 ausgewertet und präsentiert.

Nach Woche 120 war die Anzahl der Beobachtungen sehr klein, so dass im Dossier keine späteren Analysezeitpunkte präsentiert werden.

Zur Bestimmung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wurde ein reflexiver Ansatz angewandt. Hierbei wurde die Berechnung des LDL-C anhand der Friedewald-Formel durchgeführt. Falls die LDL-C-Werte jedoch bei < 40 mg/dl oder die Triglyzerid-Werte bei 400 mg/dl lagen, wurde die Berechnung des LDL-C mittels Ultrazentrifugation durchgeführt (Friedewald et al. 1972). Dabei wurde zunächst das Very-low-density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C) durch Ultrazentrifugation von den anderen Lipoproteinen getrennt. Anschließend konnte das LDL-C anhand der Cholesterinmenge abzüglich des HDL-C bestimmt werden.

Die Responderanalyse mit der Zielwerterreichung LDL-C < 70 mg/dl war a priori im Studienprotokoll definiert und entspricht der aktuellen europäischen ESC/EAS-Leitlinie sowie dem ESC/EAS Konsenspapier (Catapano et al. 2016, Landmesser et al. 2016). Der Anteil der Studienteilnehmer mit LDL-C-Reduktion ≥ 50 % war gemäß der verfügbaren Leitlinien und Therapieleitlinien definiert und wurde a posteriori ausgewertet.

Lebensqualität

Innerhalb der Studie FOURIER wurden keine Endpunkte zur Darstellung der Nutzen-dimension Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Nutzendimension Nebenwirkungen wurde in der Studie FOURIER anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE von besonderem Interesse

Patientenrelevanz

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die Berücksichtigung von UE dient der Gesamtschau von Nutzen- und Schadensaspekten im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Durch die Erfassung der UE können direkte Aussagen über Sicherheit und Verträglichkeit der untersuchten Therapie getroffen werden. Weiterhin sind die Sicherheitsparameter Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE und UE, die zum Studienabbruch oder zum Tod führten allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und daher gemäß AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017).

Validität

Unerwünschte Ereignisse wurden standardmäßig und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.0 oder folgende) erhoben.

Die dargestellten Endpunkte wurden gemäß der standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Terminologie (Version 19.1) kodiert und der Schweregrad wurde nach National Cancer Institute (NCI) common Terminology Criteria for adverse Events (CTCAE) (Version 4.03) klassifiziert. Sie entsprechen somit internationalen Standards und sind als valide anzusehen.

Operationalisierung

Als unerwünschte Ereignisse wurden alle medizinisch UE erfasst, die bei einem Patienten während der Teilnahme an der Studie FOURIER auftraten. Die UE mussten dabei nicht in kausalem Zusammenhang zu der Behandlung stehen. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung aggraviert hatten.

Die Gesamtrate der UE war als Anteil der Patienten mit mindestens einem UE definiert, die während der Teilnahme an der Studie FOURIER auftraten.

Analog wurde der Endpunkt Gesamtrate SUE operationalisiert. Dieser umfasste den Anteil an Patienten mit einem ebensolchen Ereignis, das während der Teilnahme an der Studie FOURIER auftrat. Ein SUE war definiert als:

- UE, das zum Tod führt
- Lebensbedrohliches UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung aufgrund eines UE
- Dauerhafte oder entscheidende Behinderung durch ein UE
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsdefekt
- Ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis

Aufgrund der großen Bedeutung für die Sicherheit und um die Mortalität abzubilden, wurden UE, die in der Studie FOURIER zum Tod führten, dargestellt und separat von der Gesamtrate der SUE untersucht.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten waren operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Therapie mit der Studienmedikation in der Studie FOURIER abbrachen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im elektronischen klinischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert.

Ereignisse, die eine besondere Bedeutung hinsichtlich Indikation oder Wirkstoffgruppe aufwiesen und a priori definiert wurden, wurden im Rahmen der Studie FOURIER als UE von besonderem Interesse bezeichnet. Diese Gruppe umfasste folgende Ereignisse:

- Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse
- UE an Einstichstelle
- Neurokognitive Ereignisse
- Demyelinationsbezogene Ereignisse
- Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen
- Diabetesbezogene Ereignisse
- Immunogenitätsbezogene Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert und die Schwere anhand der NCI CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Die UE von besonderem Interesse wurden gemäß MedDRA (Version 19.1) narrow search term kodiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (preferred term) dargestellt. Eine Ausnahme bildete der Endpunkt demyelinationsbezogene Ereignisse, dessen Kodierung nach MedDRA broad search terms erfolgte.

Unter immunogenitätsbezogenen Ereignissen wird das Auftreten neutralisierender Antikörper verstanden. Diese Ereignisse wurden nur für den Evolocumab + LLT-Behandlungsarm erhoben, da im Placebo + LLT-Arm grundsätzlich keine anti-Drug-Antikörper, in diesem Fall anti-Evolocumab-Antikörper, auftreten konnten.

Auswertung der Endpunkte

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden für die Studie FOURIER entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und beschrieben. Dazu wurden im vorliegenden Dossier die präspezifizierten Analysen des Studienberichts mit deskriptiven Maßen, wie z.B. Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (Standard Deviation, SD) bzw. Häufigkeiten und entsprechende Mittelwertdifferenzen, berichtet. Des Weiteren wurden die folgenden Effektmaße dargestellt: HR, OR, relatives Risiko (RR) und absolute Risikoreduktion (ARR).

Ereigniszeitanalysen

Für alle durchgeführten Ereigniszeitanalysen wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Die Ereigniszeitfunktionen beider Behandlungsarme wurden mittels eines zweiseitigen Log-rank-Tests verglichen. Der Vergleich der Behandlungsarme wurde auf Basis der HR mit 95 %-KI durchgeführt, die für jeden der Time-to-Event Endpunkte mittels Cox Proportional Hazard-Modellen, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung, berechnet wurde. Diese umfassten den LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/ml vs. ≥ 85 mg/dl) sowie die Region. Weiterhin wurden die kumulativen Inzidenzen graphisch dargestellt.

Fehlende Daten wurden im Kontext der Ereigniszeitanalysen nicht imputiert, mit Ausnahme unvollständiger Zeitangaben bezogen auf das Eintreten von Ereignissen.

Landmark-Analysen

Für den primären Kombinationsendpunkt und den sekundären Schlüsselendpunkt werden im Dossier neben den oben beschriebenen Ereigniszeitanalysen auch Landmark-Analysen präsentiert. Die Landmark-Analysen untersuchen grundsätzlich das Ausmaß des Behandlungseffektes in der Periode vor und nach einem festgelegten Zeitpunkt (Landmark). Als Landmark wurde für den primären Kombinationsendpunkt und den sekundären Schlüsselendpunkt der Zeitpunkt 12 Monate nach Studienbeginn festgelegt.

In die Periode von Studienbeginn bis Monat 12 gingen alle Patienten der FAS-Population ein, die innerhalb dieses Zeitraums ein Ereignis erfuhren und damit den Endpunkt erreichten. Patienten die innerhalb dieses Zeitraums kein Ereignis erfuhren wurden für die Analyse der ersten Periode zensiert. Die zweite Periode der Landmark-Analyse war definiert als Zeitraum ab Monat 12. Hier wurden alle Patienten der FAS-Population erfasst, die innerhalb dieses Zeitraums den Endpunkt erreichten. Falls ein Patient in Periode 1 ein nicht-tödliches Ereignis erlitten hatte und in Periode 2 ein weiteres Ereignis erfuhr, so wurde das zweite Ereignis in die Analyse von Periode 2 mit einbezogen. Für jede der beiden Perioden wurde unter Anwendung einer Cox-Regression, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/ml vs. ≥ 85 mg/dl) und Region, ein HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet.

Multiplicity Adjustment Method

Um die Gesamtfehlerrate des Typs I von 0,05 bei der Analyse der primären und sekundären Endpunkte konstant zu halten, wurde in der Studie FOURIER für Multiplizität adjustiert. Hierzu wurde das folgende, sequenzielle Vorgehen angewandt: Der Vergleich beider Behandlungsarme im Falle des primären Kombinationsendpunktes wurde hinsichtlich der statistischen Signifikanz zunächst auf einem Niveau von 0,05 getestet. Bei Erreichen einer entsprechenden statistischen Signifikanz wurde auch der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Eintreten der Ereignisse des sekundären kardiovaskulären Kombinationsendpunktes auf Basis des 5 %-Niveaus getestet.

Dieses Vorgehen wurde analog auf den Endpunkt kardiovaskulärer Tod angewandt. Anschließend wurden die folgenden Tests parallel nach Bonferroni-Aufteilung durchgeführt:

- 1.) Der Endpunkt Gesamtmortalität wird auf einem Signifikanzniveau von 0,04 getestet.
- 2.) Andere verbleibende sekundäre Endpunkte (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich), Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich), Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation) werden auf einem Signifikanzniveau von 0,01 mittels der Hochberg-Methode (Hochberg 1988) getestet.

Kontinuierliche Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der analysierten Patienten, MW mit SD zu Studienbeginn und zur angegebenen Behandlungswoche sowie die Veränderung von Studienbeginn zur jeweiligen Woche durch den Least Square Mean (LSM) mit Standardfehler (SE) pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Effekt der Behandlung auf die Behandlungsgruppen wurde durch die Least Square Mean Difference (LSMD) mit 95 %-KI und SE quantifiziert und ein möglicher Unterschied mittels Signifikanztest geprüft. Innerhalb der Differenzen fungierte Evolocumab + LLT als Minuend und Placebo + LLT als Subtrahend.

Dichotome Endpunkte

Für dichotome Endpunkte zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Patienten mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Zusätzlich wurden für dichotome Zielvariablen zur entsprechenden Behandlungswoche (Woche 48, 96 und 120) das OR, das RR und die ARR berechnet. Alle Effektmaße sind mit 95 %-KI und SE angegeben. Zur Darstellung der Signifikanz der Ergebnisse wird darüber hinaus ein p-Wert angegeben. Das OR, RR und die ARR wurden für Evolocumab + LLT gegenüber dem Placebo + LLT-Behandlungsarm berechnet.

Die Interpretation der Ergebnisse für dichotome Endpunkte lautet wie folgt:

Bei negativ besetzten Ereignissen (z.B. UE) bedeuten die Effektschätzer RR bzw. $OR < 1$ einen Vorteil für Evolocumab + LLT und RR bzw. $OR > 1$ einen Vorteil für den Placebo + LLT-Behandlungsarm. Für den Effektschätzer ARR bedeuten Ergebnisse > 0 einen Vorteil für Evolocumab + LLT und Ergebnisse < 0 einen Vorteil für den Placebo + LLT-Behandlungsarm.

Bei positiv besetzten Ereignissen (z.B. LDL-C-Reduktion $\geq 50\%$) bedeuten die Effektschätzer RR bzw. $OR > 1$ einen Vorteil für Evolocumab + LLT und RR bzw. $OR < 1$ einen Vorteil für den Placebo + LLT-Behandlungsarm. Für den Effektschätzer ARR bedeuten Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Evolocumab + LLT und Ergebnisse > 0 einen Vorteil für den Placebo + LLT-Behandlungsarm.

Falls in einem oder beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten, war die Berechnung des RR und OR mathematisch nicht möglich bzw. statistisch nicht sinnvoll.

Repeated measures linear-effects Model

Die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte erfolgte mittels Repeated measures linear-effects Model adjustiert für folgende Variablen: Behandlungsgruppe, LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/ml vs. ≥ 85 mg/dl), Region, geplante Visiten und Interaktion Behandlung/Visite.

Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Für die dichotomen sekundären Endpunkte (Responderanalysen) wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/ml vs. ≥ 85 mg/dl) und Region.

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.

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.

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).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab steht mit der Studie FOURIER nur eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen Inc. 2017c, Sabatine et al. 2017b). Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der Studie FOURIER wurde eine Vielzahl an Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen deckten sich jedoch durchwegs mit denen der Hauptanalysen. Die HR-Werte wichen maximal um den absoluten Wert 0,02 voneinander ab. Aufgrund der durchwegs hohen Übereinstimmung zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalysen wurde an dieser Stelle daher auf eine detaillierte Präsentation der Sensitivitätsanalysen verzichtet. Zur Detailansicht der Sensitivitätsanalysen wird auf Modul 5 dieses Dossiers verwiesen.

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 bedeutsamen 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 Vorhandensein unterschiedlicher Effekte in den Subgruppen kann mittels eines Interaktionstests geprüft werden. Ein Beleg hierfür liegt bei einem p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$ vor (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Falls kein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse in dem vorliegenden Modul 4 präsentiert. Die vollständigen Subgruppenanalysen wurden ungeachtet des Ergebnisses des Interaktionstests in Modul 5 hinterlegt (Amgen Inc. 2017a).

Ein Teil der Subgruppenanalysen war in der Studie FOURIER a priori definiert. Darunter fielen die Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, geografische Region, ethnische Herkunft, Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn, LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn (Quartile), LDL-C-Konzentration beim finalen Screening-Termin vor der Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl), Vorhandensein eines vorangegangenen Myokardinfarkts und PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn. Die Subgruppe American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn wurde a posteriori definiert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen

Merkmal	Subgruppen
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	Männlich, weiblich
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn ^a	$\leq Q1$; $> Q1$ und \geq Median; $>$ Median und $\leq Q3$, $> Q3$
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ^b	$<$ Median, \geq Median
Vorheriger Myokardinfarkt	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein
a: $\leq Q1$ [79,5 mg/dl], $> Q1$ [79,5 mg/dl] und \leq Median [91,5 mg/dl], $>$ Median [91,5 mg/dl] und $\leq Q3$ [108,5 mg/dl], $> Q3$ [108,5 mg/dl]. b: $<$ Median [344 ng/ml]; \geq Median [344 ng/ml]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einer optimierten lipidsenkenden Therapie liegt die RCT FOURIER vor, bei der es sich um eine direkt vergleichende Studie mit dem Komparator Placebo + LLT handelt. Aus diesem Grund wird von der Durchführung eines indirekten Vergleiches abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
FOURIER (20110118; NCT01764633)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Ereignis- gesteuert, mittlere Beobach- tungsdauer 26,1 Mo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) <u>Lipidsenkende Hintergrundtherapie (LLT) zu a) + b):</u> Effektive Statindosis, Atorvastatin (20 - 80 mg q.d. p.o.) oder Äquivalent ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)
ANITSCHKOW (20130293; NCT02729025)	Nein	Ja	Laufend	14 Wo.	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) <u>Optionale Begleittherapie zu a) + b):</u> Statine ± andere Lipidsenker
APHERESE (20140316; NCT02585895)	Nein	Ja	Abgeschlossen	6 Wo. (Phase A) + 20 Wo. (Phase B)	<u>Phase A</u> a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) b) LDL-C Apherese (q.w. oder q2w s.c.) <u>Phase B</u> Evolocumab (140 mg q2w s.c.) <u>Begleittherapie zu Phase A + B:</u> Moderate (Atorvastatin 10 - 20 mg oder Äquivalent) bis hohe (Atorvastatin 40 - 80 mg oder Äquivalent) Statindosis (bei Statintoleranz)
BEIJERINCK 20130286 (NCT02833844)	Nein	Ja	Laufend	24 Wo. (Phase A) + 24 Wo. (Phase B)	<u>Phase A</u> a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) <u>Phase B</u> Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
DESCARTES (20110109; NCT01516879)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wo.	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) + b), alternativ:</u> Atorvastatin (10 mg q.d. p.o.), Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.), Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.) ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) oder nur Diät
EBBINGHAUS ^a (20130385; NCT02207634)	Nein	Ja	Abgeschlossen	4 J.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) + b):</u> Effektive Statindosis, z.B. Atorvastatin (≥ 20 mg oder Äquivalent)
EVOPACS (NCT03287609)	Nein	Ja	Laufend	8 Wo.	a) Evolocumab (3 x 140 mg q.m. s.c.) b) Placebo (3 x q.m. s.c.) <u>Lipidsenkende Hintergrundtherapie (LLT) zu a) + b):</u> Atorvastatin (40 mg q.d. p.o.)
FLOREY (20130194; NCT02189837)	Nein	Ja	Abgeschlossen	73 Tage	a) Evolocumab (420 mg q2w s.c.) + Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.) b) Evolocumab (420 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) c) Placebo (q2w s.c.) + Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.) d) Placebo (q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)
GAUSS (20090159; NCT01375764)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.) b) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.) c) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) d) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) e) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
GAUSS-2 (20110116; NCT01763905)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) c) Placebo (q2w s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) d) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)
GAUSS-3 (20120332; NCT01984424)	Nein	Ja	Laufend	24 Wo. (Phase A) + 24 Wo. (Phase B) + 2 J. (Phase C)	<u>Phase A</u> a) Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.) b) Placebo (q.d. p.o.) Nach 10 Wo. und zweiwöchiger Auswaschphase cross-over zwischen a) + b) <u>Phase B</u> a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) b) Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) + Placebo (q.m. s.c.) <u>Phase C</u> Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg q.m. s.c.)
GAUSS-4 (20140234; NCT02634580)	Nein	Ja	Laufend	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) c) Placebo (q2w s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) d) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)
GLAGOV (20120153; NCT01813422)	Nein	Ja	Abgeschlossen	78 Wo.	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) + b).</u> <u>alternativ:</u> Statine, Nikotinsäure oder Ezetimib
HAUSER-RCT (20120123; NCT02392559)	Nein	Ja	Laufend	24 Wo.	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) + lipidsenkende Begleittherapie zu a) + b)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
LAPLACE (20101155; NCT01380730)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (70 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (105 mg q2w s.c.) c) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) d) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.) e) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.) f) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) g) Placebo (q2w s.c.) h) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) - h):</u> Statine ± Ezetimib
LAPLACE-2 (20110115; NCT01763866)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) c) Placebo (q2w s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) d) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) e) Placebo (q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) f) Placebo (q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.) <u>Begleittherapie zu a) - f), alternativ:</u> Atorvastatin (10 mg q.d. p.o.) oder Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.) g) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) h) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) i) Placebo (q2w s.c.) j) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu g) - j), alternativ:</u> Rosuvastatin (40 mg q.d. p.o.) oder Simvastatin (40 mg q.d. p.o.)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
MENDEL (20101154; NCT01375777)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (70 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (105 mg q2w s.c.) c) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) d) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.) e) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.) f) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) g) Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) h) Placebo (q2w s.c.) i) Placebo (q.m. s.c.)
MENDEL-2 (20110114; NCT01763827)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q2w s.c.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.m. s.c.) c) Ezetimib (10 mg q2w s.c.) + Placebo (q2w s.c.) d) Ezetimib (10 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.m. s.c.) e) Placebo (q2w s.c.) f) Placebo (q.m. s.c.)
OSLER (20110110; NCT01439880)	Ja	Ja	Laufend	52 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a):</u> Standardtherapie b) Standardtherapie
OSLER-2 (20120138; NCT01854918)	Nein	Ja	Laufend	48 Wo. (Phase A) + 56 Wo. (Phase B)	<u>Phase A</u> a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) <u>Lipidsenkende</u> <u>Hintergrundtherapie zu a):</u> Statin-Hintergrundtherapie b) Standardtherapie <u>Phase B</u> Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)
RUTHERFORD (20090158; NCT01375751)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) c) Placebo (q.m. s.c.)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
RUTHER- FORD-2 (20110117; NCT01763918)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (420 mg q2w s.c.) c) Placebo (q2w s.c.) d) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) - d):</u> Statine ± Ezetimib
TESLA (20110233; NCT01588496)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wo. + 12 Wo. (Phase A) + 12 Wo. (Phase B)	<u>Phase A</u> Evolocumab (420 mg q.m. s.c.), nach 12 Wo. Evolocumab (420 mg q2w s.c.) <u>Phase B</u> a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.)
THOMAS-1 (20120348; NCT01849497)	Nein	Ja	Abgeschlossen	4 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) (mittels Fertigspritze) b) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) (mittels Autoinjektionsspritze) <u>Begleittherapie zu a) + b):</u> Statine ± Ezetimib
THOMAS-2 (20120356; NCT01879319)	Nein	Ja	Abgeschlossen	8 Wo.	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) (mittels Fertigspritze) b) Evolocumab 420 mg q.m. s.c. (mittels automatischem Minidosierer) <u>Begleittherapie zu a) + b):</u> Statine ± Ezetimib
YUKAWA-1 (20110231; NCT01652703)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (70 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) c) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.) d) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) e) Placebo (q2w s.c.) f) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) - f):</u> Statine ± Ezetimib

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
YUKAWA-2 (20120122; NCT01953328)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) c) Placebo (q2w s.c.) d) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) - d).</u> <u>alternativ:</u> Atorvastatin (5 mg q.d. p.o.) oder Atorvastatin (10 mg q.d. p.o.)
20080398 ^b (NCT01133522)	Nein	Ja	Abgeschlossen	6-8 Wo. + 6-8 Wo (Follow- Up)	a) Evolocumab (14 mg q.w. s.c.) b) Placebo (qw s.c.) c) Evolocumab (35 mg q.w. s.c.) d) Placebo (qw s.c.) e) Evolocumab (140 mg q.w. s.c.) f) Placebo (qw s.c.) g) Evolocumab (280 mg q.w. s.c.) h) Placebo (qw s.c.) i) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) j) Placebo (420 mg q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) - j).</u> <u>alternativ:</u> Atorvastatin (10 - 40 mg q.d. p.o.) oder Simvastatin (20 - 80 mg q.d. p.o.) oder Rosuvastatin (5 - 20 mg q.d. p.o.) k) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) l) Placebo (q2w s.c.) <u>Begleittherapie zu k) + l).</u> <u>alternativ:</u> Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.) oder Rosuvastatin (40 mg q.d. p.o.) m) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) n) Placebo (q2w s.c.)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
20120119 ^c (NCT02662569)	Nein	Ja	Laufend	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.) c) Placebo (140 mg q2w s.c.) + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.) d) Placebo (420 mg q.m. s.c.) + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.)
20130287 ^d (NCT02739984)	Nein	Ja	Laufend	12 Wo.	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) + b):</u> Max. tolerierbare, mind. moderate Statindosis Diabetes-Medikamente
NCT03096288 ^e	nein	ja	Laufend	30 Tage	a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) b) Placebo (q.m. s.c.) <u>Begleittherapie zu a) + b):</u> Max. tolerierbare, mind. moderate Statindosis Clopidogrel (75 mg p.o.) ± Aspirin (81 mg p.o.)
NCT03331666 ^f	nein	ja	Laufend, noch keine Teilnehmer rekrutiert	Tag 1 - 13 (Phase A) + Tag 14 - 27 (Phase B) + Tag 28 - 88 (Phase C)	<u>Phase A</u> a) Placebo q2w s.c. <u>Phase B (Randomisierung)</u> a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) b) Placebo q2w s.c. <u>Phase C</u> a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) <u>Lipidsenkende Hintergrundtherapie (LLT) zu a) + b):</u> Statine ± Ezetimib
NCT03433755 ^g	nein	ja	Laufend, noch keine Teilnehmer rekrutiert	12 Wo.	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) c) Placebo (q2w s.c.) d) Placebo (q.m. s.c.) <u>Lipidsenkende Hintergrundtherapie (LLT) zu a) - d):</u>

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Maximal tolerierbare Statindosis ± Ezetimib
<p>a: Substudie zur FOURIER-Studie. b: 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 c: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145 in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia d: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Subjects With Type 2 Diabetes mellitus and Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia e: Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity f: Impact of LDL-Cholesterol Lowering on Platelet Activation g: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Addition to Optimal Stable Background Statin Therapy in Chinese Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 01.03.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ANITSCHKOW (20130293; NCT02729025)	Intervention
APHERESE (20140316; NCT02585895)	Komparator
BEIJERINCK (20130286; NCT02833844)	Intervention
DESCARTES (20110109; NCT01516879)	Patientenpopulation ^b
EBBINGHAUS ^a (20130385; NCT02207634)	Endpunkte
EVOPACS (NCT03287609)	Patientenpopulation
FLOREY (20130194; NCT02189837)	Studiendauer
GAUSS (20090159; NCT01375764)	Patientenpopulation
GAUSS-2 (20110116; NCT01763905)	Patientenpopulation

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GAUSS-3(20120332; NCT01984424)	Patientenpopulation
GAUSS-4 (20140234; NCT02634580)	Patientenpopulation
GLAGOV (20120153; NCT01813422)	Intervention
HAUSER-RCT (20120123; NCT02392559)	Patientenpopulation
LAPLACE (20101155; NCT01380730)	Patientenpopulation
LAPLACE-2 (20110115; NCT01763866)	Patientenpopulation ^b
MENDEL (20101154; NCT01375777)	Patientenpopulation
MENDEL-2 (20110114; NCT01763827)	Patientenpopulation
OSLER (20110110; NCT01439880)	Patientenpopulation
OSLER-2 (20120138; NCT01854918)	Patientenpopulation
RUTHERFORD (20090158; NCT01375751)	Intervention
RUTHERFORD-2 (20110117; NCT01763918)	Patientenpopulation ^b
TESLA (20110233; NCT01588496)	Patientenpopulation
THOMAS-1 (20120348; NCT01849497)	Vergleichstherapie
THOMAS-2 (20120356; NCT01879319)	Vergleichstherapie
YUKAWA-1 (20110231; NCT01652703)	Patientenpopulation
YUKAWA-2 (20120122; NCT01953328)	Patientenpopulation
20080398 ^c (NCT01133522)	Patientenpopulation
20120119 ^d (NCT02662569)	Intervention
20130287 ^e (NCT02739984)	Intervention
NCT03096288 ^f	Patientenpopulation
NCT03331666 ^g	Vergleichstherapie
NCT03433755 ^h	Studiendauer

a: Substudie zur FOURIER-Studie.

b: Die Studien DESCARTES, LAPLACE-2 und RUTHERFORD-2 wurden bereits durch den G-BA bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016a).

c: 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.

d: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145 in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia.

e: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Subjects With Type 2 Diabetes mellitus and Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia.

f: Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity

g: Impact of LDL-Cholesterol Lowering on Platelet Activation.

h: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Addition to Optimal Stable Background Statin Therapy in Chinese Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia.

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.

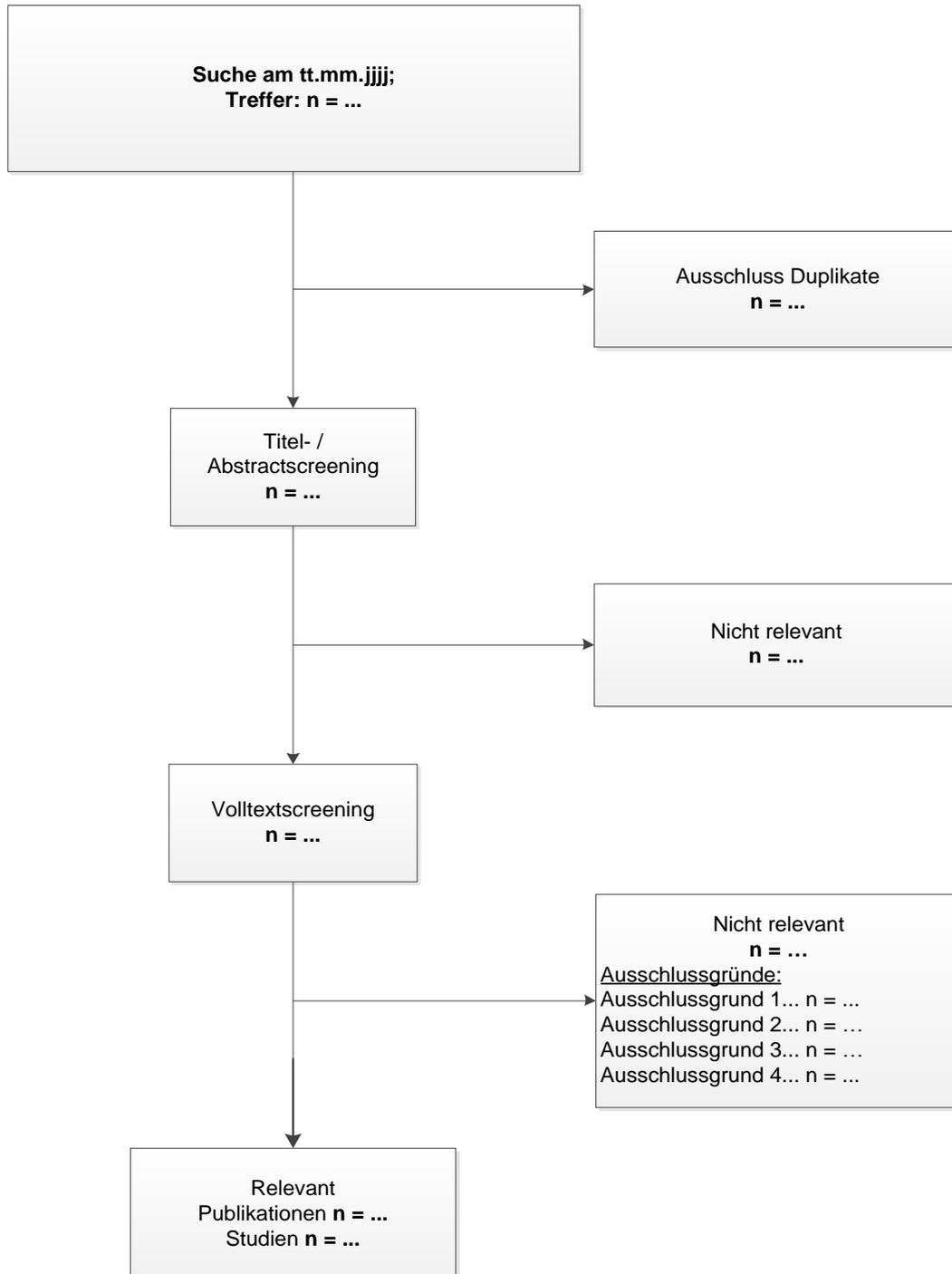


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

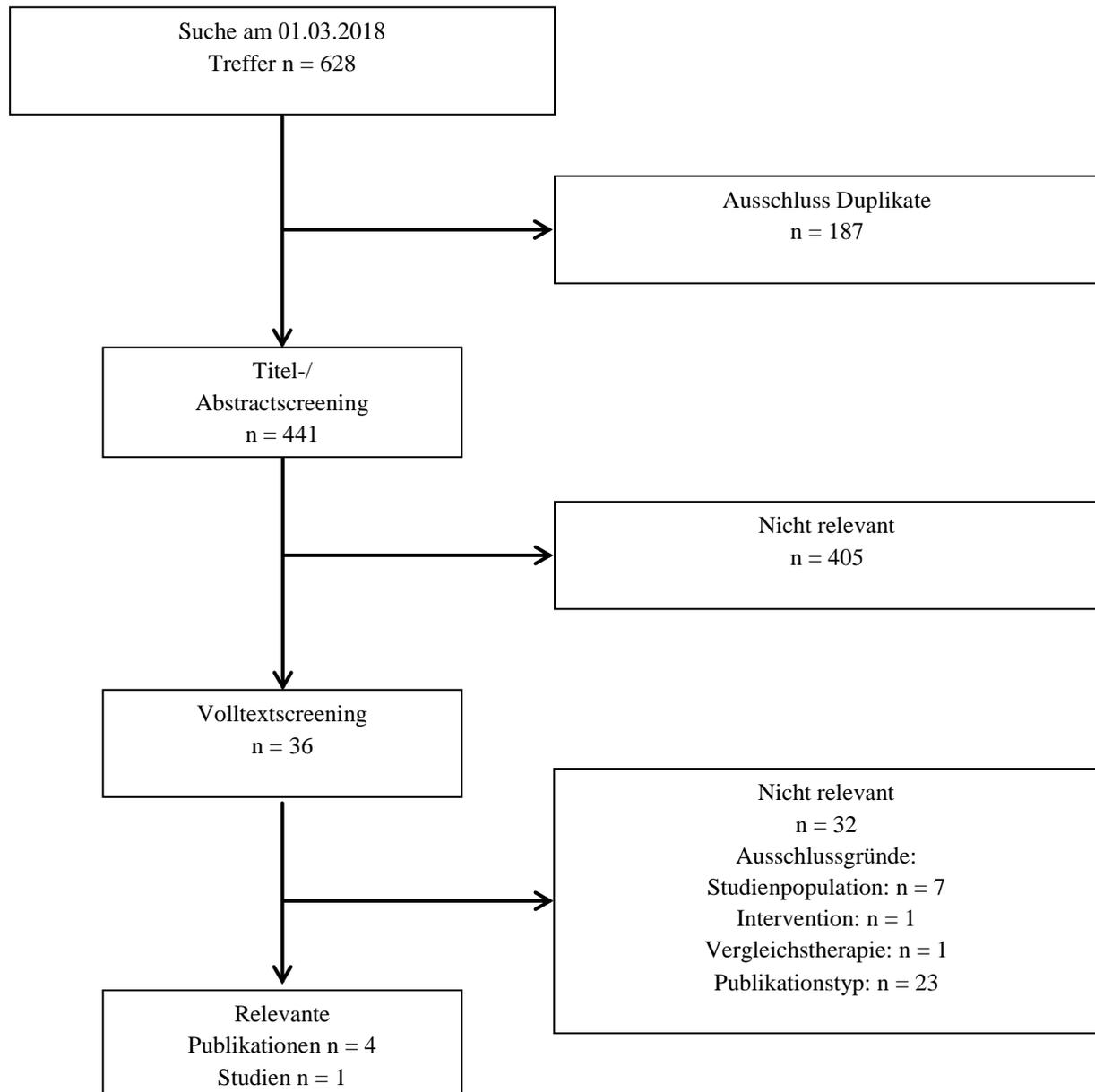


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 01.03.2018 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab ergab 628 Treffer, von denen 187 Treffer Duplikate waren. Von den übrigen 441 Treffern (Cochrane: 70 Treffer, MEDLINE: 124 Treffer, EMBASE: 247 Treffer) erfolgte bei 36 Treffern eine Volltextsuchung, da bei diesen die Durchsicht von Titeln/Zusammenfassungen alleine keine Einschätzung über Ein- oder Ausschluss der Studien ermöglichte.

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 4-5) 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 4-7: 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)
FOURIER (20110118; NCT01764633)	ClinicalTrials.gov NCT01764633 (ClinicalTrials.gov 2018) EU-CTR 2012-001398-97 (EU Clinical Trials Register 2018) WHO ICTRP NCT01764633 (WHO ICTRP 2018a, WHO ICTRP 2018b) PharmNet.Bund 2012-001398-97 (PharmNet.Bund 2018)	Ja	Ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-7 zugrunde liegende Recherche wurde am 01.03.2018 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
<i>Placebokontrolliert</i>						
FOURIER (20110118; NCT01764633)	Nein	Ja	Nein	Ja (Amgen Inc. 2017c)	Ja (ClinicalTrials.gov 2018, EU Clinical Trials Register 2018, PharmNet.Bund 2018, WHO ICTRP 2018a, WHO ICTRP 2018b)	Ja (Bonaca et al. 2017, Giugliano et al. 2017, Sabatine et al. 2017b, Sabatine et al. 2017d)
<p>a: Bei Angabe ja sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FOURIER (20110118; NCT01764633)	RCT, doppelblind, parallel, zweiarmig, multizentrisch, international, placebo-kontrolliert, Phase III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 40 bis ≤ 85 J.) mit kardiovaskulärer Vorerkrankung ^a , mindestens einem kardiovaskulären majoren oder mindestens zwei minoren Risikofaktoren sowie erhöhten LDL-C- oder Nicht-HDL-C-Werten	a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) (N = 13.784) b) Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) (N = 13.780) <u>LLT zu a)-b):</u> Individuell optimierte Statindosis, z.B. Atorvastatin (20 - 80 mg q.d. p.o.) oder Äquivalent, ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)	<u>Screening, Titration der LLT und Placebo-Run-In</u> Max. 15 Wo. <u>Behandlungsdauer:</u> ergebnisgesteuert, d.h. Studienende, als 1.630 Studienteilnehmer den sekundären Schlüsselendpunkt erreicht hatten (durchschnittliche Beobachtungsdauer 26,1 Mo.)	<u>Ort</u> Multinational, 1.242 Studienzentren in 49 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Indien, Irland, Island, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Republik Korea, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Primärer Kombinationsendpunkt ^b <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Sekundärer Schlüsselendpunkt ^c Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache) Zeit bis zum kardiovaskulären Tod Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation <u>Explorative Endpunkte:</u> Veränderung des LDL-C-Wertes <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Gesamtrate UE Gesamtrate SUE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Vereinigte Staaten von Amerika <u>Zeitraum</u> 02/2013 - 01/2017	UE, die zum Studienabbruch führten UE von besonderem Interesse
<p>a: Zu den berücksichtigten kardiovaskulären Vorerkrankungen zählten vorheriger Myokardinfarkt, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall und symptomatische pAVK. b: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation. c: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
FOURIER	a) Evolocumab (N = 13.784) <ul style="list-style-type: none"> • 140 mg q2w s.c. oder • 420 mg q.m. s.c. b) Placebo (N = 13.780) <ul style="list-style-type: none"> • q2w s.c. oder • q.m. s.c. <u>Lipidsenkende Hintergrundtherapie (LLT) zu a)-b):</u> Individuell optimierte, Statindosis, i.d.R. Atorvastatin (20 - 80 mg q.d. p.o.) oder Äquivalent ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)	<u>Prä-Behandlungsphase</u> (max. 15 Wo) <ul style="list-style-type: none"> • Initiales Screening • Titration der LLT in zweiwöchentlichen Visiten, bis zur Einstellung der optimalen Dosis; Atorvastatin (mind. 20 mg q.d. p.o.) oder Äquivalent; wenn lokal zugelassen, wurde eine Mindestdosis von 40 mg Atorvastatin^a empfohlen; die LLT sollte bis zum Studienende unverändert bleiben • Placebo-Run-In: Placebo (s.c.) mittels Fertigpen (1,0 ml Autoinjektionsspritze) • Finales Screening und Randomisierung: Nach 4 bis 15 Wo. wurden die Lipidwerte im Nüchternblut der Studienteilnehmer bestimmt; Randomisierung erfolgte bei stabiler, optimierter LLT von mind. 4 Wo. und einem Plasma-LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl oder einem Nicht-HDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl • Schulung (zusätzliche Trainings-Visiten) von Studienteilnehmern ohne Erfahrung in der Anwendung der Selbstinjektion durch qualifiziertes Studienpersonal, damit die Studienmedikation im häuslichen Umfeld zu im Protokoll definierten Zeitpunkten injiziert werden konnte <u>Behandlungsphase</u> <ul style="list-style-type: none"> • Applikation der Studienmedikation mittels Fertigpen (1,0 ml Autoinjektionsspritze) oder 3,5 ml Personal-Injektor • Alle 12 Wo. konnte je nach Patientenpräferenz zwischen q2w s.c. und q.m. s.c. gewechselt werden • Die LLT blieb bis Studienende unverändert • Geplante Laboruntersuchungen während Screening, an Tag 1^b, Wo. 4, Wo. 12, Wo. 24 und anschließend q24w (ca. alle 6 Mo.); für die Nutzenbewertung wurden nur die Zeitpunkte der Visiten zu Studienbeginn und Wo. 48, 96 und 120 herangezogen • Die Behandlungsdauer war ergebnisgesteuert, d.h. die Studie endete, als 1.630 Studienteilnehmer den sekundären Schlüsselendpunkt erreicht hatten
<p>a: Für Patienten, die trotz eines LDL-C-Wertes > 100 mg/dl nicht mit der Mindestdosis von 40 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) behandelt wurden, musste der Prüfarzt bestätigt haben, dass eine höhere Dosis aufgrund von Statintoleranz oder fehlender Zustimmung des Patienten nicht adäquat war.</p> <p>b: Der Tag 1 entspricht dem Tag der Randomisierung, an dem ebenfalls erstmals das Prüfpräparat bzw. Placebo verabreicht wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</p>		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Total (N = 27.564)	Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) + LLT (N = 13.784)	Placebo + LLT (N = 13.780)
<i>Demografische Patientencharakteristika</i>			
Geschlecht - n (%)			
Männlich	20.795 (75,4)	10.397 (75,4)	10.398 (75,5)
Weiblich	6.769 (24,6)	3.387 (24,6)	3.382 (24,5)
Ethnische Herkunft - n (%)			
Kaukasier	23.458 (85,1)	11.748 (85,2)	11.710 (85,0)
Keine Kaukasier	4.106 (14,9)	2.036 (14,8)	2.070 (15,0)
Geografische Region - n (%)			
Europa	17.335 (62,9)	8.666 (62,9)	8.669 (62,9)
Nordamerika	4.571 (16,6)	2.287 (16,6)	2.284 (16,6)
Lateinamerika	1.823 (6,6)	913 (6,6)	910 (6,6)
Asien-Pazifik	3.835 (13,9)	1.918 (13,9)	1.917 (13,9)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	62,5 (9,0)	62,5 (9,1)	62,5 (8,9)
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn – n (%)			
Ja	1.440 (5,2)	726 (5,3)	714 (5,2)
Statin-Hintergrundtherapie - n (%)			
Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent ^a	7.117 (25,8)	3.550 (25,8)	3.567 (25,9)
Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent ^b	10.707 (38,8)	5.364 (38,9)	5.343 (38,8)
Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent ^c	8.113 (29,4)	4.053 (29,4)	4.060 (29,5)
Jegliches Statin + Ezetimib	1.436 (5,2)	725 (5,3)	711 (5,2)
Andere Statine	177 (0,6)	85 (0,6)	92 (0,7)
Andere Therapie	6 (< 0,1)	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Keine	8 (< 0,1)	5 (< 0,1)	3 (< 0,1)
LDL-C zu Studienbeginn - n (%)			
Mittelwert (SD)	97,7 (28,0)	97,8 (28,9)	97,6 (27,1)
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung - n (%)			
< 85 mg/dl	9.612 (34,9)	4.809 (34,9)	4.803 (34,9)
≥ 85 mg/dl	17.952 (65,1)	8.975 (65,1)	8.977 (65,1)

Patientencharakteristika	Total (N = 27.564)	Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) + LLT (N = 13.784)	Placebo + LLT (N = 13.780)
PCSK9-Konzentration (ng/ml) zu Studienbeginn			
Mittelwert (SD)	357,4 (114,8)	358,3 (116,3)	356,6 (113,4)
Kardiovaskuläre (KV) Ereignisse - n (%)			
Myokardinfarkt	22.351 (81,1)	11.145 (80,9)	11.206 (81,3)
• ≤ 12 Mo. vor Randomisierung	5.711 (20,7)	2.821 (20,5)	2.890 (21,0)
• ≤ 6 Mo. vor Randomisierung	3.571 (13,0)	1.760 (12,8)	1.811 (13,1)
• ≤ 3 Mo. vor Randomisierung	1.560 (5,7)	782 (5,7)	778 (5,6)
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	5.337 (19,4)	2.686 (19,5)	2.651 (19,2)
• ≤ 12 Mo. vor Randomisierung	1.235 (4,5)	635 (4,6)	600 (4,4)
• ≤ 6 Mo. vor Randomisierung	613 (2,2)	309 (2,2)	304 (2,2)
• ≤ 3 Mo. vor Randomisierung	218 (0,8)	108 (0,8)	110 (0,8)
Myokardinfarkt allein	19.113 (69,3)	9.525 (69,1)	9.588 (69,6)
nicht-hämorrhagischer Schlaganfall allein	3.366 (12,2)	1.695 (12,3)	1.671 (12,1)
Symptomatische pAVK	1.505 (5,5)	757 (5,5)	748 (5,4)
≥ 1 KV Ereignis	27.547 (99,9)	13.774 (99,9)	13.773 (99,9)
2 KV Ereignisse	3.343 (12,1)	1.679 (12,2)	1.664 (12,1)
3 KV Ereignisse	220 (0,8)	118 (0,9)	102 (0,7)
Diabetes mellitus Typ I - n (%)			
Ja	295 (1,1)	154 (1,1)	140 (1,0)
Diabetes mellitus Typ II - n (%)			
Ja	9.795 (35,5)	4.904 (35,6)	4.891 (35,5)
Chronische Nierenerkrankung - n (%)			
GFR (< 60 ml/min pro 1,73 m ³ für ≥ 3 Monate)	1.663 (6,0)	854 (6,2)	809 (5,9)
a: Äquivalente sind Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg, Pitavastatin 4 mg. b: Äquivalente sind Simvastatin 80 mg, Rosuvastatin 10 mg, Pitavastatin 4 mg. c: Äquivalent ist Rosuvastatin 20 mg. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)			

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.

Studiendesign

Bei der Studie FOURIER handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III-Studie, die weltweit durchgeführt wurde und als ereignisgesteuerte Studie eine mittlere Beobachtungsdauer von 26,1 Monaten hatte (Amgen Inc. 2017c). In parallelen Gruppen wurde überprüft, ob bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung durch eine Behandlung mit Evolocumab das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Die Stratifizierung der Studienpopulation erfolgte zu Studienbeginn auf Basis der LDL-C-Konzentration beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl; ≥ 85 mg/dl) und der Region, aus der die Studienteilnehmer stammten (Europa, Nordamerika, Lateinamerika und Asien-Pazifik). Die Studieneignung wurde während einer Screeningphase bei insgesamt 44.664 Patienten bewertet. Davon wurden 27.564 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines validierten Randomisierungssystems (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System, IVRS/IWRS) auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde.

Mit 27.525 Studienteilnehmern erhielten 99,9 % der zuvor randomisierten Teilnehmer mindestens eine Studienmedikation. Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüferärzte und das behandelnde Personal waren zu Studienbeginn verblindet. Somit wurde eine doppelte Verblindung im Rahmen des Studienverlaufs gewährleistet. Nach initialer Patientenselektion erfolgte eine Prä-Behandlungsphase, in der sich die Studienteilnehmer innerhalb von maximal 15 Wochen einer Einstellung der lipidsenkenden Begleittherapie (Lipid Therapy Titration) und einer Einmal-Injektion mit Placebo (Run-In) unterzogen. Letztere erfolgte, um die generelle Verträglichkeit der Injektion zu testen.

Die Patienten wurden anschließend auf eine stabile lipidsenkende Therapie (bestehend aus einer individuell optimierten Statindosis ggf. in Kombination mit Ezetimib) innerhalb eines Zeitraums von mindestens 4 Wochen eingestellt. Als optimierte medikamentöse lipidsenkende Therapie galt die Behandlung mit einer Mindestdosis von 40 mg Atorvastatin (oder Äquivalent). Für Patienten, die trotz eines LDL-C-Wertes > 100 mg/dl nicht mit der Mindestdosis von 40 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) behandelt wurden, musste der Prüferarzt bestätigt haben, dass eine höhere Dosis aufgrund von Statintoleranz oder fehlender Zustimmung des Patienten nicht adäquat war. Alle Patienten mussten einen Plasma-LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl oder einen Nicht-HDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl aufweisen. Dies wurde beim finalen Screening-Termin überprüft.

Anschließend wurde die Randomisierung der Patienten auf die Studienarme durchgeführt. Der Tag der Randomisierung war gleichzusetzen mit Tag 1 der Studie, an dem erstmals das Prüfpräparat appliziert wurde und definierte damit den Studienbeginn.

Die Studienteilnehmer erhielten begleitend zur lipidsenkenden Therapie entweder Evolocumab oder Placebo als subkutane Applikation. In einem Studienarm wurde den Patienten Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg q.m. s.c.) appliziert, in dem anderen Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.). Die q2w-Medikation erfolgte mittels einer 1 ml Autoinjektionsspritze, die q.m.-Medikation mittels eines Personal-Injektors. Je nach Präferenz konnten die Studienteilnehmer alle 12 Wochen zwischen der 140 mg- und der 420 mg-Dosierung von Evolocumab wechseln. Da sich die Evolocumab-Dosierungen 140 mg q2w s.c. und 420 mg q.m. s.c. als klinisch äquivalent erwiesen hatten, wurden die entsprechenden Applikationsformen für die Endpunktergebnisdarstellung zusammengefasst. Dasselbe galt für den Placebo + LLT-Behandlungsarm.

Das primäre Ziel der Studie FOURIER war die Untersuchung des Effekts einer Behandlung mit Evolocumab + LLT im Vergleich zu Placebo + LLT hinsichtlich des relativen Risikos kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, die im primären Kombinationsendpunkt zusammengefasst waren. Dabei handelte es sich um die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.

Im Rahmen der sekundären Studienziele wurde der Effekt der Behandlung mit Evolocumab + LLT im Vergleich zu Placebo + LLT auf das Risiko eines der folgenden Ereignisse zu erleiden, untersucht:

- Sekundärer Schlüsselendpunkt (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall)
- Zeit bis zum kardiovaskulären Tod
- Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)
- Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt
- Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch/nicht-hämorrhagisch)
- Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

Die explorativen Ziele der FOURIER-Studie umfassten die Untersuchung des Behandlungseffekts von Evolocumab + LLT auf das Risiko eines koronaren Todes, die absolute Zahl von Ereignissen der Einzelkomponenten des primären Kombinationsendpunktes sowie die Veränderung von LDL-C, PCSK9, HbA1c und hochsensitives C-reaktives Protein (High-sensitivity C-reactive Protein, hsCRP) im Vergleich zu Studienbeginn. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde von den explorativen Endpunkten lediglich die Veränderung des LDL-C-Wertes betrachtet.

Neben der Untersuchung der Effektivität der Behandlung mit Evolocumab + LLT im Vergleich zu Placebo + LLT, wurde ebenfalls die Sicherheit betrachtet.

Die Dauer der Studie war ereignisgesteuert, d.h. die Studie galt als beendet, nachdem bei 1.630 Studienteilnehmern ein Ereignis des sekundären Schlüsselendpunkts (Drei-Komponenten-Endpunkt) aufgetreten war. Eine Interimsanalyse war gemäß Prüfplan nicht vorgesehen.

Die Ereigniszeitanalysen erfolgten nach Studienende. Die Laborparameter wurden an Tag 1 (entspricht Tag der Randomisierung und Studienbeginn), zu Woche 4, Woche 12, Woche 24 und anschließend 24-wöchentlich erhoben. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse bezüglich der Laborparameter zu Studienbeginn, Woche 48, Woche 96 und Woche 120 betrachtet. Nach Woche 120 war die Anzahl der Beobachtungen sehr klein, so dass im Dossier keine späteren Analysezeitpunkte präsentiert wurden. Für alle Endpunkte waren Subgruppenanalysen nach den in Tabelle 4-4 gelisteten Faktoren vorgesehen. Die Ergebnisse wurden für alle Endpunkte deskriptiv und nach Behandlungsarmen zusammengefasst analysiert.

Studienpopulation

Studienteilnehmer mussten unter individuell optimierter medikamentöser lipidsenkender Therapie, bestehend aus der maximal tolerierbaren Statindosis ggf. in Kombination mit Ezetimib, beim finalen Screening einen LDL-C-Wert von ≥ 70 mg/dl oder Nicht-HDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl und einen Triglyzerid-Wert ≤ 400 mg/dl aufweisen. Insgesamt wurden 44.664 Patienten im Screening auf die Studieneignung untersucht. Geeignet waren Männer und Frauen im Alter von 40 bis 85 Jahren mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall, symptomatische pAVK) und mindestens einem majoren Risikofaktor (Major Risk Factor) oder mindestens zwei minoren Risikofaktoren (Minor Risk Factors).

Zu den majoren Risikofaktoren zählten Diabetes mellitus Typ I oder II, ein Alter von ≥ 65 Jahren, Myokardinfarkt oder nicht-hämorrhagischer Schlaganfall in den 6 Monaten vor dem Screening (qualifizierendes Ereignis), aktiver Raucher (täglich), zusätzliche Diagnose eines Myokardinfarktes oder eines nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls ausgenommen des qualifizierenden Ereignisses oder symptomatische pAVK (sofern sich der Patient über einen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall qualifizierte).

Bei den minoren Risikofaktoren wurden eine Vorgeschichte einer nicht durch einen Myokardinfarkt bedingten koronaren Revaskularisation, eine bestehende koronare Herzerkrankung mit mindestens 40 % Stenose in mindestens zwei großen Gefäßen, männliche Patienten mit HDL-C-Wert < 40 mg/dl und weibliche Patienten mit HDL-C-Wert < 50 mg/dl, Patienten mit einem hsCRP-Wert $> 2,0$ mg/l, LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl oder Nicht-HDL-C-Wert ≥ 160 mg/dl oder Patienten mit einem metabolischen Syndrom berücksichtigt.

Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich ein Myokardinfarkt oder Schlaganfall weniger als 4 Wochen vor der Randomisierung ereignet hatte. Weitere wichtige Ausschlusskriterien für Patienten waren eine New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation III oder IV, eine letzte bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %, eine unkontrollierte oder wiederkehrende kardiale Arrhythmie, eine unkontrollierte Hypertonie (systolisch > 180 mmHg oder diastolisch > 110 mmHg), ein unbehandelter Hyper- oder Hypothyreoidismus, eine frühere Anwendung von PCSK9-Inhibitoren oder Evolocumab oder eine Lipid- oder Plasma-Apherese (Anhang 4-E).

Die Analysepopulationen wurden wie folgt definiert: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation analysiert wurden (Gesamt: N = 27.564; Evolocumab + LLT: N = 13.784; Placebo + LLT: N = 13.780). Diese wurde für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen und entspricht der ITT-Population. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Safety Analysis Set (SAS)-Population berücksichtigt, die alle randomisierten Patienten gemäß ihrer tatsächlichen Studienmedikation einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Gesamt: N = 27.525; Evolocumab + LLT: N = 13.756; Placebo + LLT: N = 13.769).

Die Studienpopulation umfasste zu 75,4 % Männer und zu 24,6 % Frauen mit einem mittleren Alter von 62,5 Jahren. Die Geschlechterverteilung und das Durchschnittsalter waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. 81,1 % der Patienten erlitten vor Studienbeginn bereits einen Herzinfarkt, 19,4 % einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall und 5,5 % hatten eine symptomatische pAVK. Diese kardiovaskulären Risikofaktoren waren auf die Studiengruppen gleich verteilt. Dies trifft ebenso für die eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ I (1,1 %), Typ II (35,5 %) und die Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (6,0 %) zu.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von FOURIER auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie FOURIER wurde unter anderem in Deutschland und anderen westlichen Industrienationen durchgeführt. Hinsichtlich demografischer und ethnischer Eigenschaften sind die Studienpopulationen mit 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 4-12: 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			
FOURIER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FOURIER war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase III-Studie, die weltweit durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines zentralen Randomisierungssystem (IVRS/IWRS) auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans. Die Prüfarzte und die Studienteilnehmer waren verblindet. Zur homogenen Verteilung der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen erfolgte die Gruppenzuteilung durch Stratifizierung auf der Grundlage des LDL-C-Wertes zu Studienbeginn (< 85 mg/dl; ≥ 85 mg/dl) und der Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika und Asien-Pazifik). Das Prüfpräparat Evolocumab und das zugehörige Placebo hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung. Die Verabreichung erfolgte ebenfalls verblindet. Bei FOURIER handelte es sich um eine ereignisgesteuerte Studie, d.h. das Studienende wurde erreicht, nachdem bei 1.630 Patienten ein Ereignis des sekundären Schlüsselpunktes aufgetreten war. Der Patientenfluss war transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial von FOURIER auf Studienebene daher als niedrig einzuschätzen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie
FOURIER	Mortalität	Gesamt mortalität Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	Ja Ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie	
	Morbidität	Primärer Kombinationsendpunkt ^a	Ja	
		Sekundärer Schlüsselpunkt ^b	Ja	
		Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> • Tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt 	Ja	
		Zeit bis zum ersten Schlaganfall <ul style="list-style-type: none"> • Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall • Tödlicher Schlaganfall • Nicht-tödlicher Schlaganfall 	Ja	
		Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	Ja	
		Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	Ja	
		Veränderung des LDL-C-Wertes <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes • Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50\%$ • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl 	Ja	
	Lebensqualität	Wurde nicht erhoben.	Nein	
	Nebenwirkungen	Gesamtrate UE	Ja	
		Gesamtrate SUE	Ja	
		UE, die zum Studienabbruch führten	Ja	
		UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse • UE an Einstichstelle • Neurokognitive Ereignisse • Demyelinationsbezogene Ereignisse • Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen • Diabetesbezogene Ereignisse • Immunogenitätsbezogene Ereignisse 	Ja	
a: Bestehend aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.				
b: Bestehend aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (Amgen Inc. 2017c)				

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität - RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von der Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
FOURIER	Die Gesamtmortalität wurde im Studienprotokoll als Tod jeglicher Ursache beschrieben. Sie war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Der Endpunkt umfasste Todesereignisse sowohl kardiovaskulärer als auch nicht-kardiovaskulärer Ursachen, sowie Ereignisse deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen war. <u>Auswertung:</u> Alle Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population ^a .
a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)	

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtmortalität war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Gesamtmortalität sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunkts Gesamtmortalität erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität waren in den Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

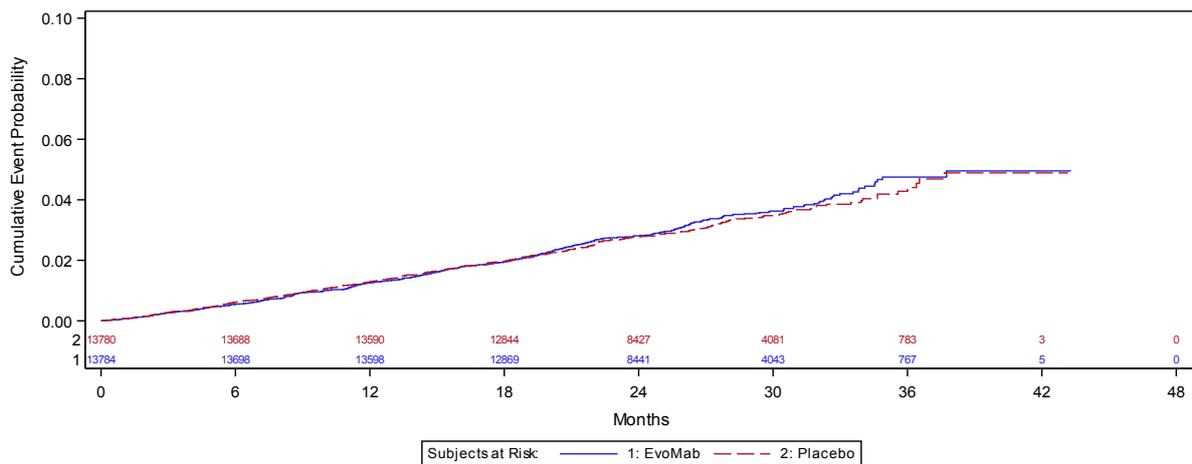
Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist ein objektiver Endpunkt. Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Gesamtmortalität	13.784	444 (3,22)	13.780	426 (3,09)	1,04 [0,91; 1,19]	0,5368
a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)						



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-3: Kumulative Inzidenz für den Endpunkt Gesamtmortalität

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 444 Patienten (3,22 %) des Evolocumab + LLT-Studienarms und 426 Patienten (3,09 %) des Placebo + LLT-Studienarms verstorben. Der Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos eines Todes jeglicher Ursache war für Patienten beider Studienarme nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,91; 1,19]; p-Wert = 0,5368).

Die kumulativen Inzidenzen sind in Abbildung 4-3 dargestellt. Die Kurven liegen über den gesamten Studienverlauf hinweg sehr nah beieinander, so dass kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen war.

Es ist wichtig zu beachten, dass ein Effekt einer Evolocumab + LLT-Behandlung auf die Mortalität in FOURIER äußerst unwahrscheinlich gewesen wäre und nicht erwartet werden konnte. Hierfür gibt es verschiedene Gründe. Einer der Gründe ist die generelle Verbesserung der Therapie von Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko innerhalb der letzten 10 Jahre. In den vergangenen Jahren hat sich die akute und allgemeine medizinische Versorgung kardiovaskulärer Risikopatienten stetig verbessert (Deutsche Herzstiftung 2016). Neben Verbesserungen in der Infrastruktur und in Prozessen des Rettungswesens und der Krankenhäuser wurde beispielsweise die Technik und Platzierung von Stents optimiert. Hierzu zählen die Weiterentwicklung von Designs und Materialien mit besserer Biokompatibilität. Mittlerweile sind mit Medikamenten beschichtete (drug-eluting stents) sowie bioresorbierbare (bioresorbable vascular scaffolds) Stents, welche sich innerhalb von 2 bis 3 Jahren komplett auflösen, im Einsatz (Wind 2011, Overbeck 2015). Weiterhin wurden z.B. die Versorgung und Diagnostik von Läsionen, die noch kein Ereignis ausgelöst hatten (sogenannte non-culprit lesions), weiterentwickelt (ÄrzteZeitung 2011). Auch kardiale Hintergrundtherapien sind nun ausgereifter und werden stringenter umgesetzt. Zusätzlich konnten in den letzten Jahren Fortschritte in der Diagnostik kardialer Probleme erzielt werden. So werden beispielsweise mehrdimensionale bildgebende Techniken als nicht-invasive Diagnostik eingesetzt (Cleveland Clinic 2014, Deutsche Herzstiftung 2016).

Komplikationen eines Myokardinfarktes, wie z.B. Asystolie, oder die Behandlung von Risikofaktoren, wie des Diabetes mellitus oder des metabolischen Syndroms, werden besser beherrscht (Bundesministerium für Bildung und Forschung 2014, Rawshani et al. 2017). Alle der genannten Fortschritte spiegeln sich im Anstieg der Überlebensrate sowie im europaweiten Rückgang des Anteils kardiovaskulärer Todesfälle innerhalb der letzten 10 Jahre wider (Townsend et al. 2016). Dieser Trend zeigt sich auch in deutschen Versorgungsdaten, die eine deutliche Erhöhung der Überlebensrate nach kardiovaskulären Ereignissen seit den 90er Jahren bis heute belegen (Deutsche Herzstiftung 2016).

Ein weiterer Grund ist, dass das Auffinden eines Mortalitätsunterschiedes in einer klinischen Studie von der Studienlänge und der Anzahl der tödlichen Ereignisse abhängt. Bei der FOURIER-Studie handelte es sich um eine ereignisgesteuerte Studie. Dies bedeutet, dass die Studie nach Erreichen eines Ereignisses des sekundären Schlüsselendpunktes durch insgesamt 1.630 Teilnehmer endete. Einer a priori erwarteten Placebo-Ereignisrate von 2 % (entsprechend einer Studiendauer von 43 Monaten) stand eine tatsächlich beobachtete Placebo-Ereignisrate von 3 % gegenüber, was in einer wesentlich kürzeren Studiendauer endete, als erwartet. In der Folge lag die mittlere Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer bei 26,1 Monaten (Amgen Inc. 2017c). Zudem waren viele Todesfälle, die in die Auswertung der kardiovaskulären Endpunkte eingingen nicht atherosklerotisch/kardiovaskulär assoziiert. Dies spielt v.a. für die Auswertung des Endpunkts Gesamtmortalität eine große Rolle, der Todesereignisse umfasste, die sowohl atherosklerotischen/kardiovaskulären als auch nicht-kardiovaskulären Ursprungs waren und solche, deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen war. Unter die nicht atherosklerotischen bzw. nicht-kardiovaskulären Todesursachen fielen beispielsweise Infektionen, Entzündungen, nicht-kardiovaskuläre medizinische Eingriffe, Traumata oder onkologische Erkrankungen (Amgen Inc. 2017c). Es ist nicht zu erwarten, dass die Fallzahl dieser Ereignisse durch eine lipidsenkende Therapie wie Evolocumab reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten atherosklerotischer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse waren sehr gering und nicht ausreichend, um einen Unterschied bezüglich der Mortalität durch eine Evolocumab + LLT-Behandlung zu zeigen. Beispielsweise traten unter Placebo + LLT nur 27 tödliche Myokardinfarkte und unter Evolocumab + LLT nur 23 tödliche Myokardinfarkte auf. Im Placebo + LLT-Arm kam es zu 33 tödlichen Schlaganfällen, im Evolocumab + LLT-Arm zu 35 tödlichen Schlaganfällen. Für das Aufdecken seltener Ereignisse und somit der Darstellung eines Mortalitätsvorteils durch Evolocumab wäre also insgesamt ein längerer Zeitraum und/oder eine größere Studienpopulation erforderlich gewesen. Auch die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich des Effekts lipidsenkender Therapien auf die Mortalität weisen in diese Richtung (Cannon et al. 2004, Cannon et al. 2015). In den Meta-Analysen der CTTC aus den Jahren 2010, 2012 und 2015 wurden die Auswirkungen von Statinen auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse untersucht (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2012, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015). Insgesamt umfasste jede Meta-Analyse bis zu 27 RCTs mit über 174.000 Patienten. In allen drei Meta-Analysen wurde eine Reduktion der vaskulären, koronaren und der Gesamtmortalität festgestellt.

In der CTTC-Meta-Analyse 2010 wurden insgesamt 15.969 Todesfälle registriert von denen 9.014 (56 %) auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen waren. Der gewichtete Median des Beobachtungszeitraums lag bei ca. 5 Jahren. Eine Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion lag über die Statinstudien hinweg bei 14 % und war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Weiterhin zeigten sich auch eine Abnahme des relativen Risikos eines koronaren Todes von 20 % ($p < 0,0001$) und der Gesamtmortalität von 10 % ($p < 0,0001$). Ein Unterschied zugunsten der Statintherapie hinsichtlich eines tödlichen Schlaganfalls konnte hingegen nicht gezeigt werden (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010). Die CTTC-Meta-Analyse 2012 lieferte ähnliche Ergebnisse mit einer Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion von 12 % ($p < 0,0001$), einer Abnahme des relativen Risikos eines koronaren Todes von 20 % ($p < 0,0001$) und einer Reduktion des relativen Risikos der Gesamtmortalität von 9 % ($p < 0,0001$). Auch hier zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der tödlichen Schlaganfälle (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2012). Der gewichtete Median des Beobachtungszeitraums lag auch hier bei ca. 5 Jahren. Die Ergebnisse der CTTC-Meta-Analyse 2015 bestätigten die Ergebnisse der vorherigen Meta-Analysen. Die Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion betrug 12 % ($p < 0,0001$); die Reduktion des relativen Risikos der Gesamtmortalität 9 % ($p < 0,0001$) (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015).

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse der CTTC-Meta-Analysen, dass die Darstellung eines statistisch signifikanten Effektes auf die Mortalität neben einer langen Beobachtungsdauer auch eine große Anzahl an Studienteilnehmern und eine große Anzahl an aufgetretenen tödlichen Ereignissen erfordert. Die mediane Beobachtungsdauer ging in den CTTC-Analysen mit ca. 5 Jahren deutlich über die Beobachtungsdauer der FOURIER-Studie von 26,1 Monaten hinaus. Dies zeigt, dass durch die Größe, Laufzeit und das Design der FOURIER-Studie kein Mortalitätseffekt einer Evolocumab + LLT-Behandlung zu erwarten gewesen wäre. Dennoch waren die Ergebnisse der FOURIER-Studie hinsichtlich der LDL-C-Senkung und der Reduktion des relativen Risikos der nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignisse sehr ähnlich zu den Ergebnissen der CTTC-Meta-Analysen (Sabatine et al. 2017a). Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass bei einer längeren Laufzeit und einer größeren Anzahl an verzeichneten fatalen Ereignissen aus klinischer Sicht auch von einer langfristigen Reduktion der Mortalität durch Evolocumab + LLT auszugehen ist.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod - RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuter Myokardinfarkt • plötzlicher Herztod • Schlaganfall • Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe • kardiovaskuläre Blutungen • andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z.B. Lungenembolie oder pAVK) <p><u>Auswertung:</u> Alle Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum kardiovaskulären Tod 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes Zeit bis zum kardiovaskulären Tod sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum kardiovaskulären Tod erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod waren in den Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

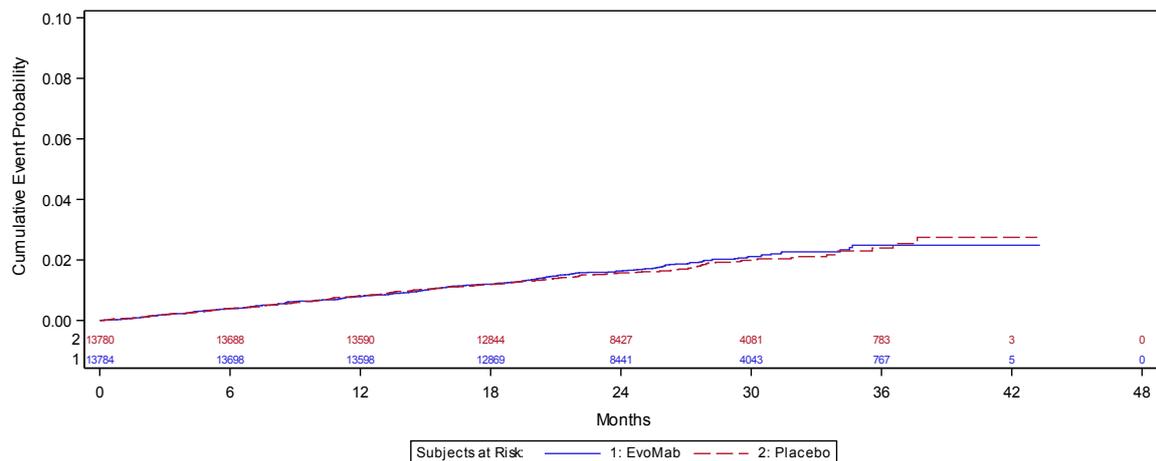
Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	13.784	251 (1,82)	13.780	240 (1,74)	1,05 [0,88; 1,25]	0,6188
a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)						



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-4: Kumulative Inzidenzen für kardiovaskuläre Mortalität

Für den Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstarben, lag im Evolocumab + LLT-Arm bei 1,82 % (251 Ereignisse) und im Placebo + LLT-Arm bei 1,74 % (240 Ereignisse). Daraus ergab sich ein HR von 1,05 (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,88; 1,25]; p-Wert = 0,6118). Zu den kardiovaskulären Todesursachen zählten akuter Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe, kardiovaskuläre Blutungen sowie andere Ursachen, die einen spezifischen kardiovaskulären Zusammenhang aufwiesen (z.B. Lungenembolie oder pAVK). Bei Betrachtung der Verteilung der tödlichen Ereignisse auf die genannten Todesursachen wird deutlich, dass der plötzliche Herztod, dem kein Myokardinfarkt oder Schlaganfall vorausgegangen war, den größten Anteil ausmachte (Amgen Inc. 2017c).

In der Evolocumab + LLT-Behandlungsgruppe waren von 251 tödlichen kardiovaskulären Ereignissen 151 Ereignisse auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen. Bei der Kontrollgruppe waren es 143 von 240 Ereignissen. Der Anteil war damit vergleichbar zur Interventionsgruppe. Die Therapie mit Evolocumab + LLT zeigte jedoch keinen Einfluss auf das Eintreten eines plötzlichen Herztodes. Deshalb unterschied sich auch das Gesamtrisiko für einen kardiovaskulären Tod zwischen den Studienarmen nicht.

Die grafische Darstellung der kumulativen Inzidenzen (Abbildung 4-4) veranschaulicht, dass es in Bezug auf den kardiovaskulären Tod keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.3 Primärer Kombinationsendpunkt - RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von dem primären Kombinationsendpunkt

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Zielereignisses aus dem primären Kombinationsendpunkt (Fünf-Komponenten-Endpunkt) war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Auftretens eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod • Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch oder nicht-hämorrhagisch) • Zeit bis zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris • Zeit bis zur koronaren Revaskularisation <p><u>Auswertung:</u> Alle Todesfälle und Komponenten des primären Kombinationsendpunktes wurden gemäß standardisierter Definitionen beurteilt. Alle Todesfälle und nicht-tödlichen Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt. In die Analyse des Endpunktes ging lediglich das erste Ereignis ein, das ein Studienteilnehmer erfahren hatte. Zusätzlich zu den Ergebnissen der Primäranalyse werden ebenfalls die Landmark-Analysen dargestellt. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p> <p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Primärer Kombinationsendpunkt 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Kombinationsendpunkt war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des primären Kombinationsendpunktes sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des primären Kombinationsendpunktes erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum primären Kombinationsendpunkt waren innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

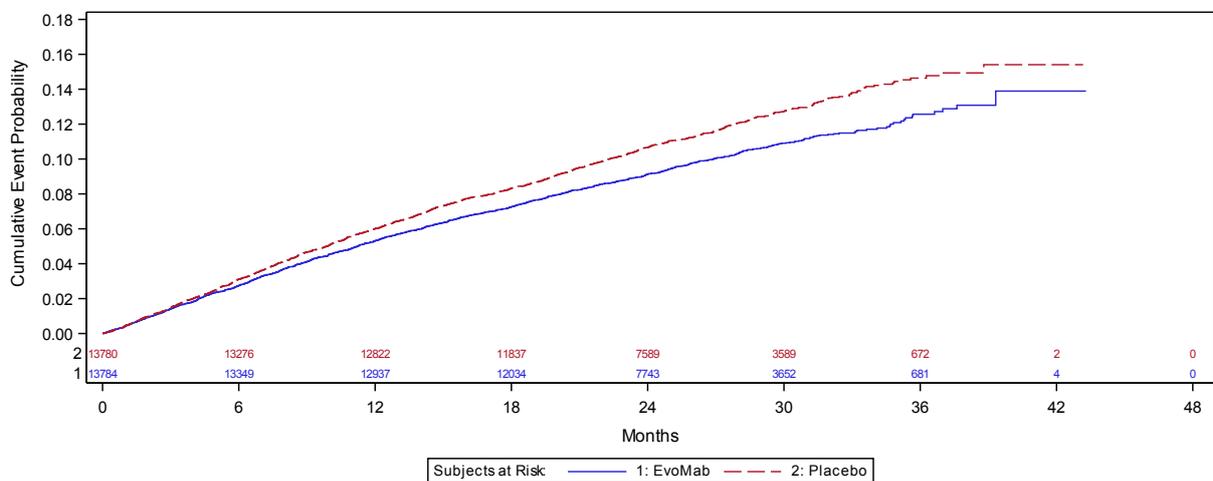
Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde für den primären Kombinationsendpunkt als niedrig eingestuft.

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

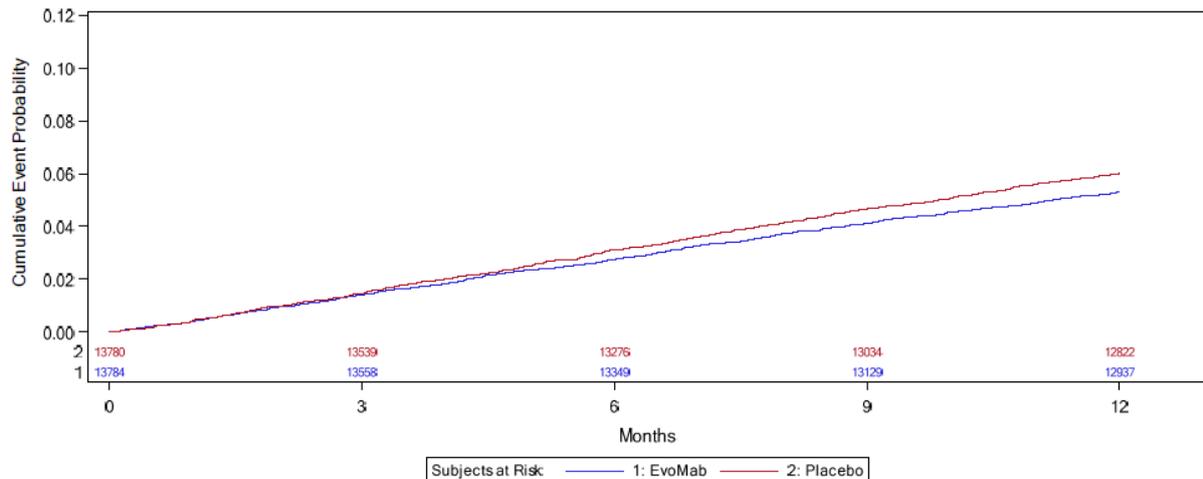
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den primären Kombinationsendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Primäre Analyse						
Primärer Kombinationsendpunkt	13.784	1.344 (9,75)	13.780	1.563 (11,34)	0,85 [0,79; 0,92]	< 0,0001
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	13.784	729 (5,29)	13.780	824 (5,98)	0,88 [0,80; 0,97]	0,013
Mo. 12 bis Studienende	13.548	706 (5,21)	13.524	866 (6,40)	0,81 [0,73; 0,89]	< 0,001
a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)						



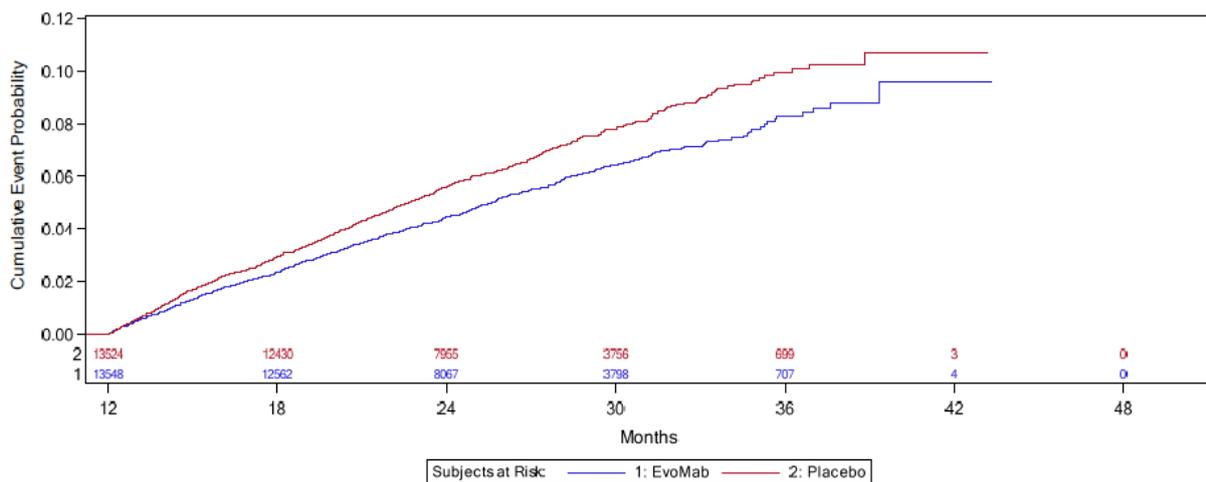
Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-5: Kumulative Inzidenz für den primären Kombinationsendpunkt



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-6: Kumulative Inzidenz für den primären Kombinationsendpunkt von Studienbeginn bis Monat 12



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-7: Kumulative Inzidenz für den primären Kombinationsendpunkt von Monat 12 bis zum Studienende

Im primären Kombinationsendpunkt wurde die Zeit bis zum Eintritt des ersten Ereignisses folgender Komponenten erhoben: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation. Insgesamt hatten 1.344 Patienten (9,75 %) unter Evolocumab + LLT-Behandlung ein Ereignis des primären Kombinationsendpunktes, wohingegen für 1.563 der mit Placebo + LLT behandelten Patienten (11,34 %) ein solches Ereignis verzeichnet wurde. Dies ergab ein HR von 0,85 (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,79; 0,92]; p-Wert < 0,0001). Patienten, die mit Evolocumab + LLT behandelt wurden, hatten demnach ein um 15 % reduziertes Risiko eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunktes zu erleiden.

Um eine mögliche Zeitabhängigkeit des Effekts zu untersuchen, wurde in der Landmark-Analyse das Effektausmaß für das 1. Studienjahr bzw. für den Zeitraum ab dem vollendeten 1. Studienjahr bis zum Studienende betrachtet. Die Analyseergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Evolocumab + LLT im 1. Jahr das Risiko eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunktes zu erleiden um 12 % (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p-Wert = 0,013) und nach dem 1. Jahr (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,73; 0,89]; p-Wert < 0,001) um 19 % senkte.

In Abbildung 4-5 sind die kumulativen Inzidenzen für den primären Kombinationsendpunkt dargestellt. Der Verlauf der Kurven zeigt einen frühzeitigen, nach etwa 6 Monaten, auftretenden Unterschied zugunsten von Evolocumab + LLT. Dieser Effekt wurde mit zunehmender Zeit verstärkt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine Behandlung mit Evolocumab zu einer schnellen und starken Senkung der LDL-C-Konzentration führt, aus der eine Plaquereduktion und letztendlich eine LDL-C-Core Reduktion am Plaque resultiert.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.4 Sekundärer Schlüsselendpunkt - RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von dem sekundären Schlüsselendpunkt

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Zielereignisses aus dem sekundären Schlüsselendpunkt (Drei-Komponenten-Endpunkt) war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Auftretens eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod • Myokardinfarkt • Schlaganfall (hämorrhagisch oder nicht-hämorrhagisch) <p><u>Auswertung:</u> Alle Todesfälle und nicht-tödlichen Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt. In die Analyse des Endpunktes ging lediglich das erste Ereignis ein, das ein Studienteilnehmer erfahren hatte. Zusätzlich zu den Ergebnissen der Primäranalyse werden ebenfalls die Landmark-Analysen dargestellt. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sekundären Schlüsselendpunkt 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der sekundäre Schlüsselendpunkt war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des sekundären Schlüsselendpunkts sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des sekundären Schlüsselendpunktes erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum sekundären Schlüsselendpunkt waren innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

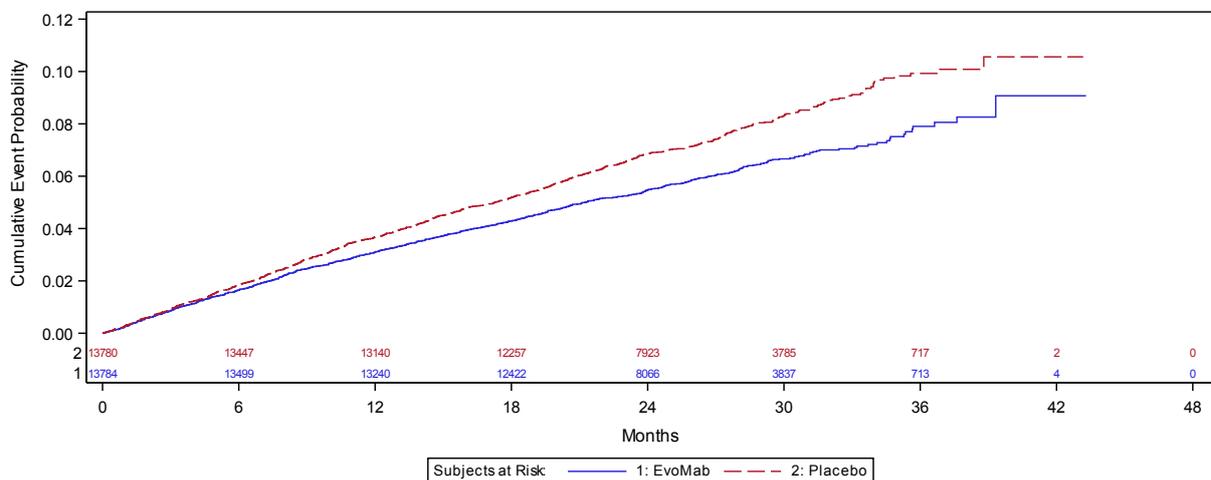
Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde für den sekundären Schlüsselendpunkt als niedrig eingestuft.

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

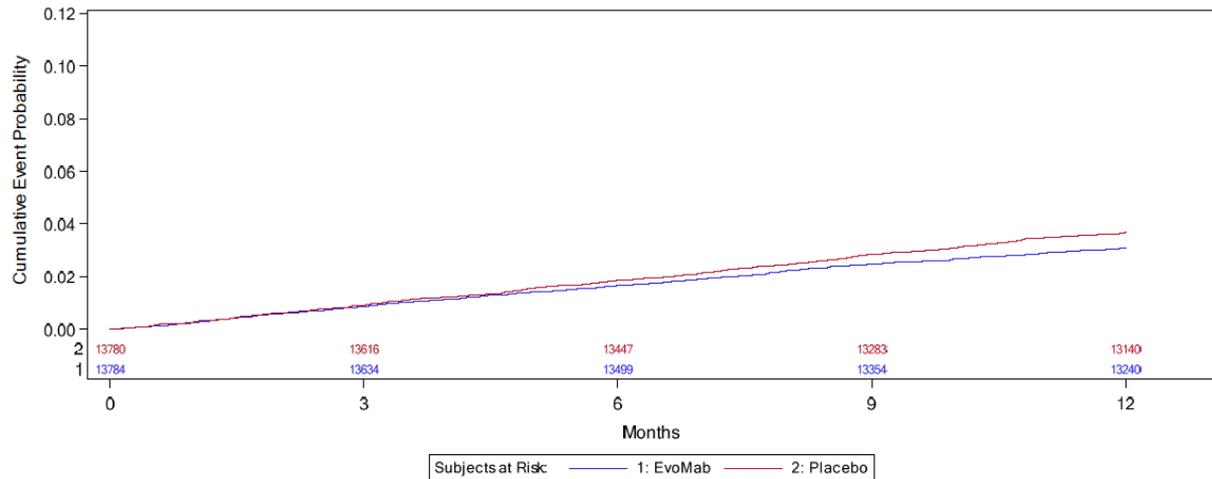
Tabelle 4-25: Ergebnisse für sekundären Schlüsselpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Primäre Analyse						
Sekundärer Schlüsselpunkt	13.784	816 (5,92)	13.780	1.013 (7,35)	0,80 [0,73; 0,88]	< 0,0001
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	13.784	425 (3,08)	13.780	504 (3,66)	0,84 [0,74; 0,96]	0,008
Mo. 12 bis Studienende	13.548	431 (3,18)	13.524	571 (4,22)	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001
a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)						



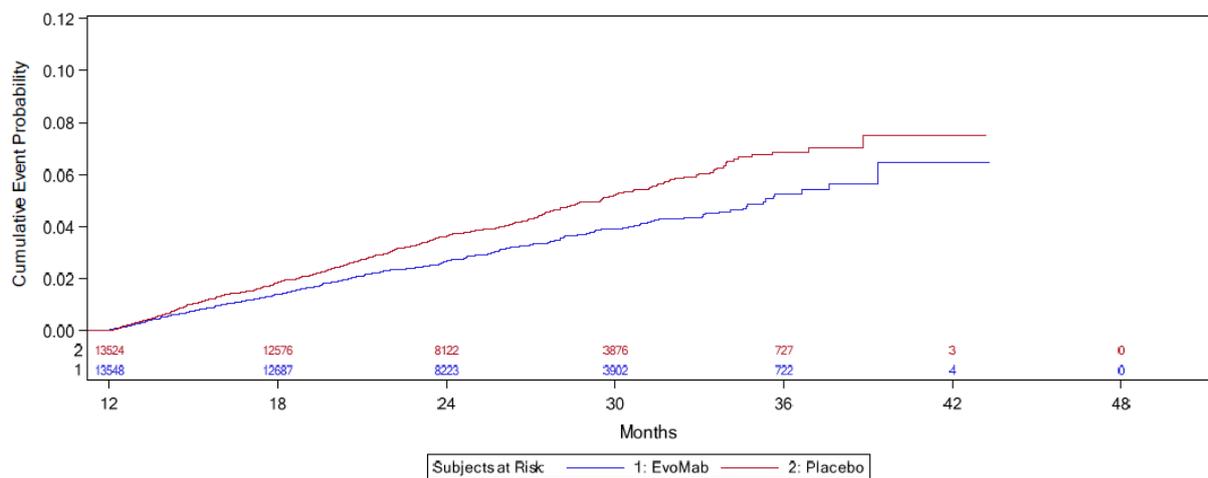
Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-8: Kumulative Inzidenzen für den sekundären Schlüsselpunkt



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-9: Kumulative Inzidenzen für den sekundären Schlüsselendpunkt von Studienbeginn bis Monat 12



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-10: Kumulative Inzidenzen für den sekundären Schlüsselendpunkt von Monat 12 bis zum Studienende

Der sekundäre Schlüsselendpunkt beinhaltete die Zeit bis zum Eintritt des ersten Ereignisses folgender drei Komponenten: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Von den Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung hatten 816 Patienten (5,92 %) ein Ereignis des sekundären Schlüsselendpunkts, wohingegen 1.013 Patienten (7,35 %) im Placebo + LLT-Arm betroffen waren. Somit konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Evolocumab + LLT festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,88]; p-Wert < 0,0001). Das Risiko eines der Ereignisse zu erleiden, war damit für Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe um 20 % niedriger.

Die Ergebnisse der Landmark-Analysen zeigten, dass sich das Risiko des Auftretens eines Ereignisses des sekundären Schlüsselendpunktes unter Behandlung mit Evolocumab + LLT im 1. Jahr um 16 % (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,74; 0,96]; p-Wert = 0,008) und im Zeitraum nach dem 1. Jahr bis zum Studienende um 25 % (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert < 0,001) reduzierte.

Der Verlauf der kumulativen Inzidenzen (Abbildung 4-8) des sekundären Schlüsselendpunktes lässt erkennen, dass der Effekt zugunsten von Evolocumab + LLT schon nach etwa 6 Monaten einsetzte und im zeitlichen Verlauf weiter zunahm. Dieser Effekt wurde durch die Landmark-Analysen bestätigt.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt - RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch einen Myokardinfarkt oder des Eintretens eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes. Dazu zählten folgende Typen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontaner Myokardinfarkt • Myokardinfarkt nach ischämischer Unterversorgung • Tödlicher Myokardinfarkt (ohne Biomarker) • Myokardinfarkt bedingt durch <ul style="list-style-type: none"> ○ PCI ○ Stent-Thrombose ○ Restenosisierung ○ Koronararterien-Bypass <p>Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Myokardinfarktes auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Alle Todesfälle und nicht-tödlichen Myokardinfarkte wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen CEC verblindet beurteilt.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich) war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt waren innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

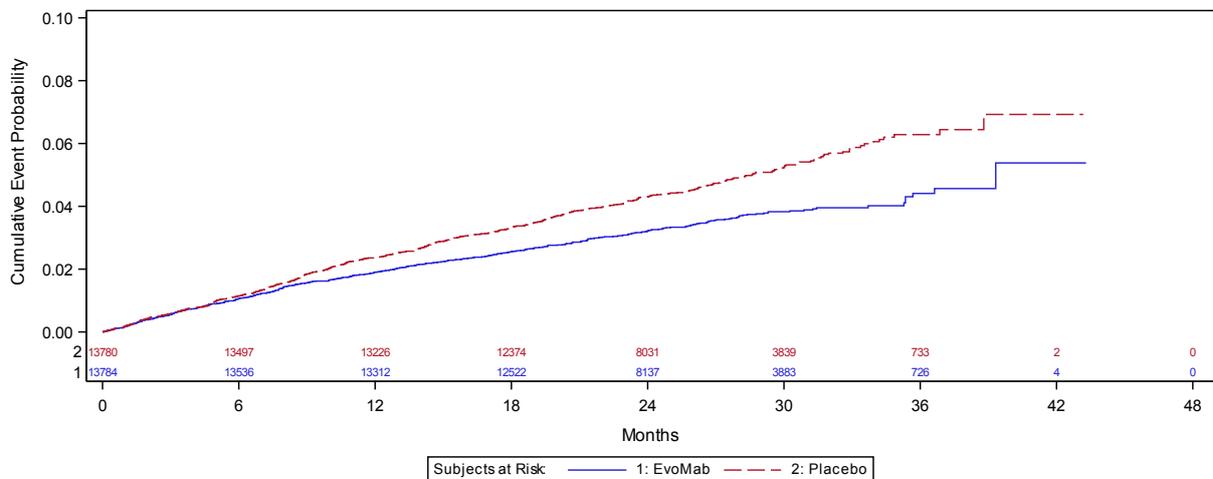
Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

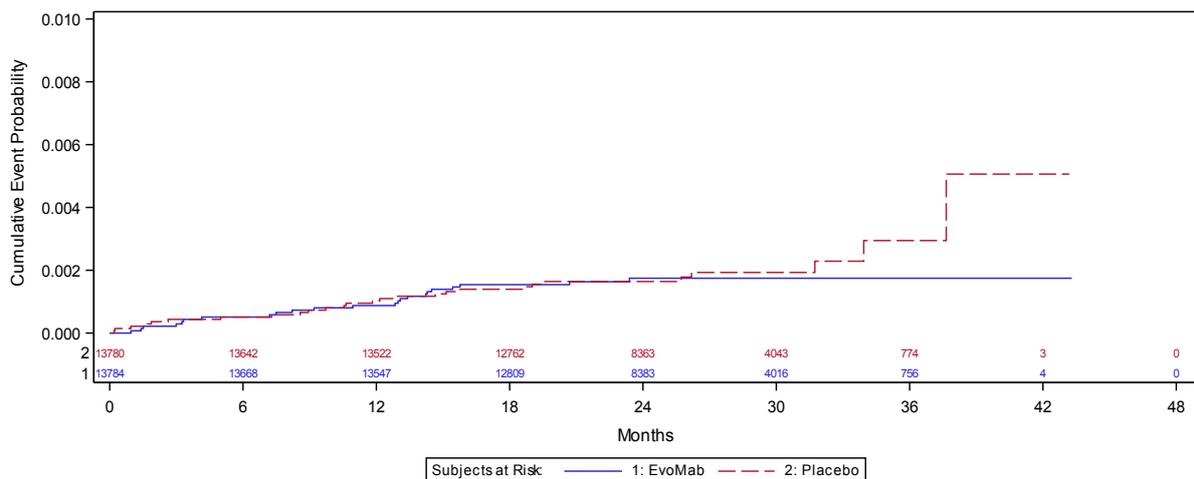
Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Tödlicher/nicht-tödlicher MI	13.784	468 (3,40)	13.780	639 (4,64)	0,73 [0,65; 0,82]	< 0,0001
Tödlicher MI	13.784	23 (0,17)	13.780	27 (0,20)	0,85 [0,49; 1,49]	0,5712
Nicht-tödlicher MI	13.784	448 (3,25)	13.780	616 (4,47)	0,72 [0,64; 0,82]	< 0,0001

a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.
 b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.
 c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)



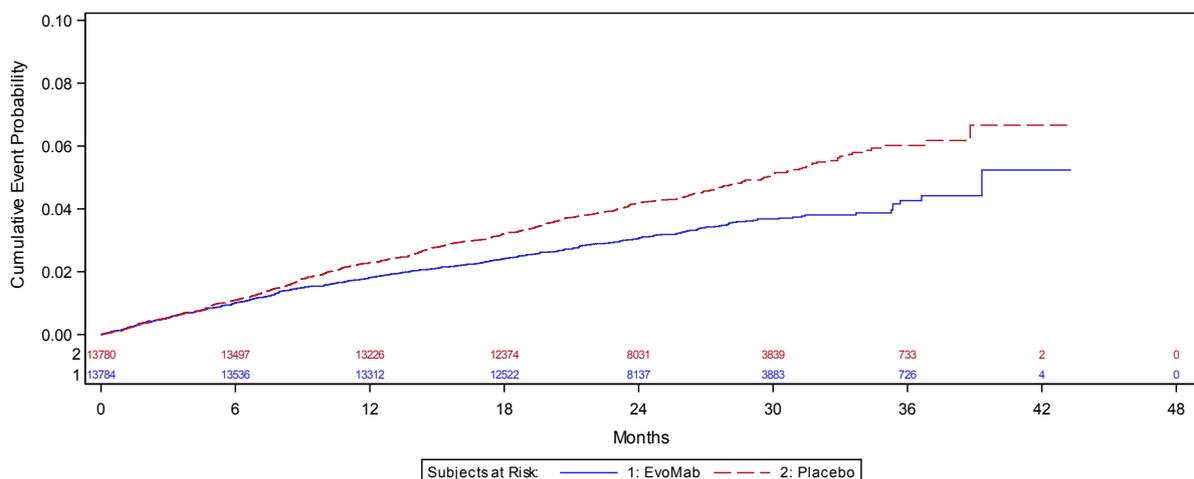
Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-11: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt



Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

Abbildung 4-12: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt



Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

Abbildung 4-13: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt

Beim Endpunkt Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt zeigte sich eine Überlegenheit der Therapie mit Evolocumab + LLT gegenüber der Behandlung mit Placebo + LLT. Das Risiko für das Eintreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarktes war im Vergleich zur Kontrollgruppe um 27 % reduziert und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]; p-Wert < 0,0001).

Der statistisch signifikante Vorteil für Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung bestätigte sich auch bei der separaten Betrachtung des nicht-tödlichen Myokardinfarktes (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,64; 0,82]; p-Wert < 0,0001).

Die Analyse bezüglich tödlicher Myokardinfarkte zeigte, dass sich das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden zwischen den Studienarmen nicht unterschied (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,49; 1,49]; p-Wert = 0,5712). Insgesamt war mit 23 Ereignissen (0,17 %) in der Interventionsgruppe und 27 Ereignissen (0,20 %) in der Kontrollgruppe die Fallzahl zu gering, um einen statistisch signifikanten Unterschied ermitteln zu können.

In der Abbildung 4-11 werden die kumulativen Inzidenzen der Zeit bis zum ersten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt gezeigt. Der Vorteil der Evolocumab + LLT-Behandlung zeigte sich bereits nach etwa 6 Monaten. Mit zunehmender Zeit wurde der Unterschied zwischen den Studienarmen deutlicher. Dieser Effekt zugunsten von Evolocumab + LLT spiegelte sich ebenfalls in dem Verlauf der kumulativen Inzidenzen der Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt wider (Abbildung 4-13).

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.6 Zeit bis zum ersten Schlaganfall - 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 der Zeit bis zum ersten Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (häorrhagisch oder nicht-häorrhagisch) war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch einen Schlaganfall oder des Eintretens eines nicht-tödlichen Schlaganfalls. Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Schlaganfalls auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Alle Todesfälle und nicht-tödlichen Schlaganfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Zeit bis zum ersten Schlaganfall sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Schlaganfall erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall waren innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

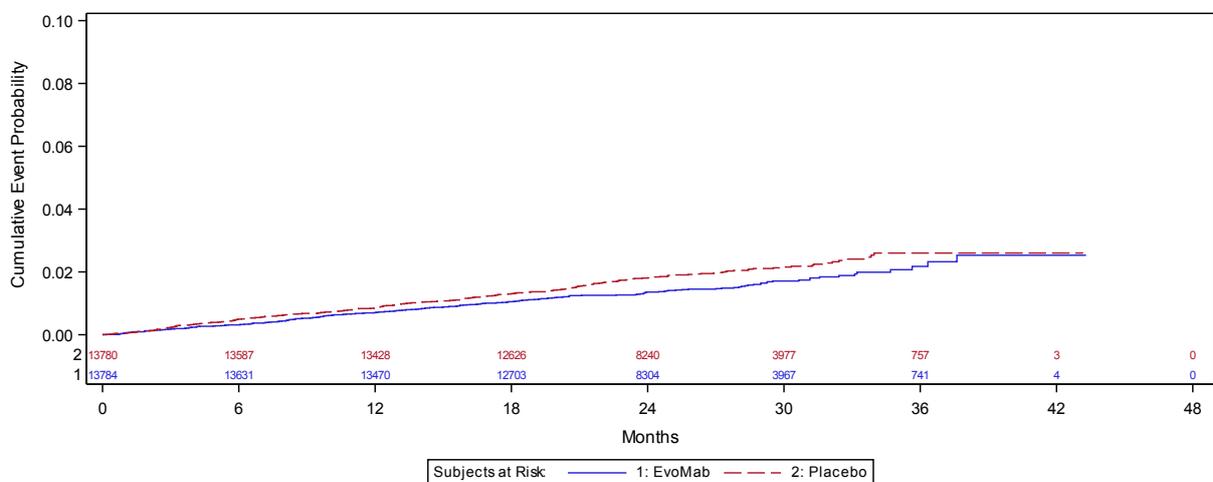
Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

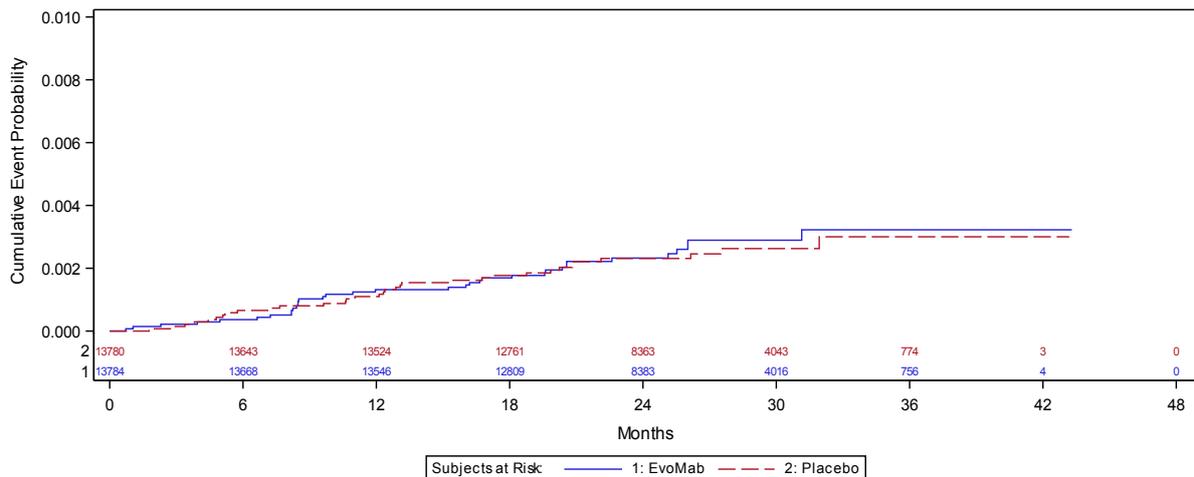
Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	13.784	207 (1,50)	13.780	262 (1,90)	0,79 [0,66; 0,95]	0,0101
Tödlicher Schlaganfall	13.784	35 (0,25)	13.780	33 (0,24)	1,06 [0,66; 1,71]	0,8100
Nicht-tödlicher Schlaganfall	13.784	176 (1,28)	13.780	231 (1,68)	0,76 [0,62; 0,92]	0,0060

a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.
 b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.
 c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)



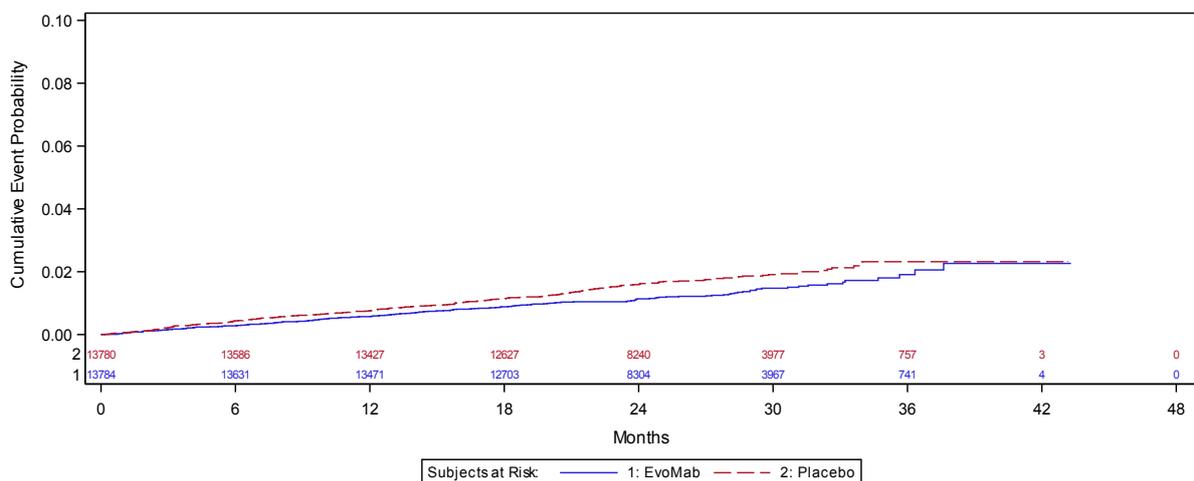
Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-14: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall



Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)

Abbildung 4-15: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall



Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)

Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) zeigte sich mit einem HR von 0,79 (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p-Wert = 0,0101) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung. Im Beobachtungszeitraum erlitten 262 Patienten (1,90 %) unter der Behandlung mit Placebo + LLT einen tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall, wohingegen lediglich 207 Patienten (1,50 %) des Evolocumab + LLT-Arms ein solches Ereignis erfuhren. Das Risiko einen tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall zu erleiden war bei Behandlung mit Evolocumab + LLT im Vergleich zur Placebo + LLT-Behandlung um 21 % reduziert.

Die Analyse des nicht-tödlichen Schlaganfalls bestätigte dieses Ergebnis und zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten, die mit Evolocumab + LLT behandelt wurden (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,62; 0,92]; p-Wert = 0,0060).

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens eines tödlichen Schlaganfalls festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,66; 1,72]; p-Wert = 0,8100). Die Anzahl an tödlichen Schlaganfällen war in beiden Behandlungsarmen sehr gering und lag auf einem vergleichbaren Niveau (Evolocumab + LLT: 35 (0,25 %) vs. Placebo + LLT: 33 (0,24 %)).

Die kumulativen Inzidenzen zum Endpunkt Zeit bis zum tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfall sind in Abbildung 4-14 dargestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ließ sich ab Monat 6 erkennen und wurde anschließend über die Zeit deutlicher. Nach Monat 36 nahm der Unterschied jedoch stark ab.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.7 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris - RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.</p> <p>Eine Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris lag vor, wenn ein mindestens zehnminütig andauerndes ischämisches Unbehagen (Angina pectoris oder äquivalente Symptome) die Einlieferung ins Krankenhaus binnen 24 Stunden bedingte, und einen mindestens 24-stündigen Aufenthalt zur Folge hatte. Voraussetzung waren außerdem definierte Auffälligkeiten im EKG und im Blutbild (kardiale Biomarker) sowie der Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Alle Hospitalisierungen wegen instabiler Angina pectoris wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris war als Bestandteil des primären Kombinationsendpunktes im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris waren innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

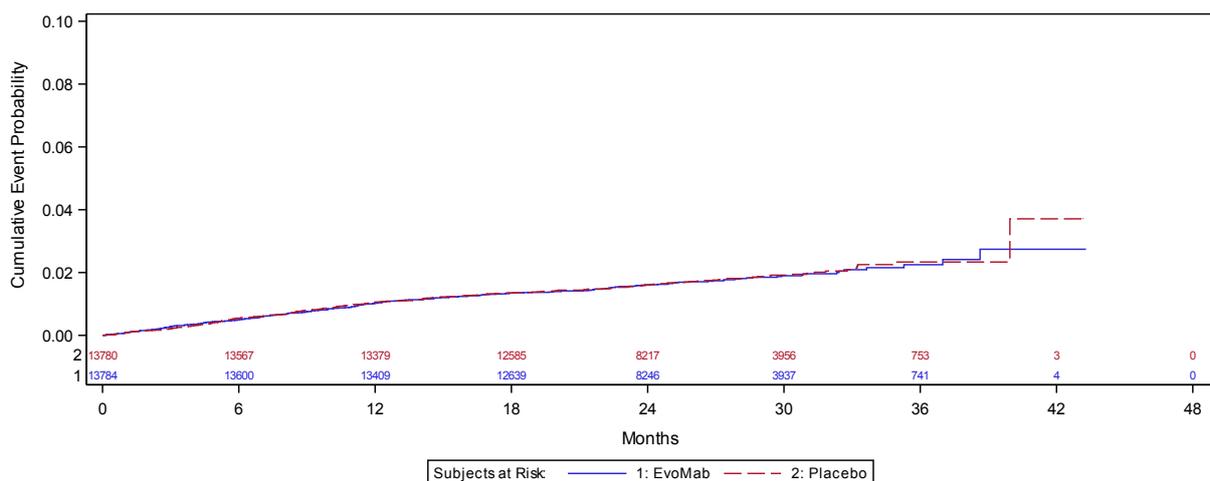
Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	13.784	236 (1,71)	13.780	239 (1,73)	0,99 [0,82; 1,18]	0,8889

a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.
b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.
c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (Amgen Inc. 2017c)



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-17: Kumulative Inzidenzen für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der Anteil an Patienten, die im Beobachtungszeitraum wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert wurden, war mit 1,71 % im Evolocumab + LLT-Arm vergleichbar mit dem Anteil an Patienten im Kontrollarm, der bei 1,73 % lag.

Die grafische Darstellung der kumulativen Inzidenzen (Abbildung 4-17) veranschaulicht, dass es für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen Angina pectoris zu keinem Zeitpunkt einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.8 Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation - RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von der Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Zeit bis zur ersten Revaskularisation war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der Revaskularisation. Unter koronarer Revaskularisation wurden alle Verfahren zur Erweiterung oder Wiedereröffnung verengter oder verschlossener Blutgefäße verstanden. Hierbei wurden sowohl Wahleingriffe (elective PCI), die keiner medizinischen Dringlichkeit bedurften, als auch medizinisch notwendige Eingriffe (urgent PCI) erfasst.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Alle durchgeführten Revaskularisationen wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen CEC verblindet beurteilt.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (CEC, Studienteilnehmer, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation erfolgte anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation waren innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

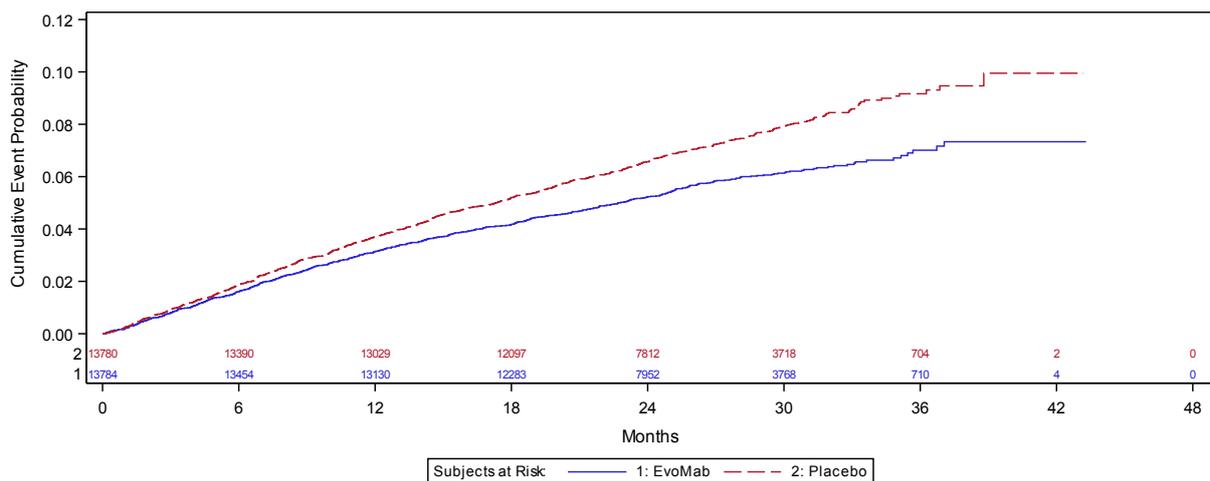
Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde für auf den Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	13.784	759 (5,51)	13.780	965 (7,00)	0,78 [0,71; 0,86]	< 0,0001
<p>a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</p>						



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-18: Kumulative Inzidenz für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

Bezogen auf den Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation zeigte sich eine Überlegenheit der Evolocumab + LLT-Behandlung gegenüber der Placebo + LLT-Behandlung. Im Beobachtungszeitraum wurden 759 Patienten (5,51 %) des Evolocumab + LLT-Arms einer koronaren Revaskularisation unterzogen. Im Placebo + LLT-Arm waren es dagegen 965 Patienten (7,00 %). Die Evolocumab + LLT-Behandlung reduzierte damit das Risiko einer koronaren Revaskularisation um 22 % (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,71; 0,86]; p-Wert < 0,0001). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Abbildung 4-18 zeigt die kumulativen Inzidenzen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation. Bereits nach etwa 6 Monaten zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Evolocumab + LLT, der sich im zeitlichen Verlauf weiter verstärkte.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.9 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 4-38: Operationalisierung von der Veränderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Die Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn der lipidsenkenden Behandlung wurde durch die absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes beschrieben. Außerdem erfolgten Responderanalysen. Die LDL-C-Veränderung wurde anhand folgender Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes • Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes • Anteil Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl • Anteil Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50\%$ <p><u>Auswertung:</u> Den Patienten wurden im nüchternen Zustand (≥ 9 h) Blutproben zu festgelegten Visiten entnommen. Die LDL-C-Werte wurden in einem Zentrallabor in einem reflexiven Ansatz anhand der Friedewald-Formel ermittelt. Bei LDL-C < 40 mg/dl oder Triglyzeriden > 400 mg/dl wurde die Ultrazentrifugation zur Bestimmung der LDL-C-Werte verwendet. Dargestellt wurden die LDL-C-Werte zu Studienbeginn sowie zu Wo. 48, 96 und 120. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population^a.</p>
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Friedewald et al. 1972, Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</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 4-39: 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung des LDL-C-Wertes war a priori als Endpunkt der Studie FOURIER im Studienprotokoll festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer und Prüffärzte) der Studie FOURIER waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Veränderung des LDL-C-Wertes sichergestellt war. Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Lipid Monitoring Committee (LMC).

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Veränderung des LDL-C-Wertes erfolgte in beiden Studien anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhielten, eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt waren in beiden Studien innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

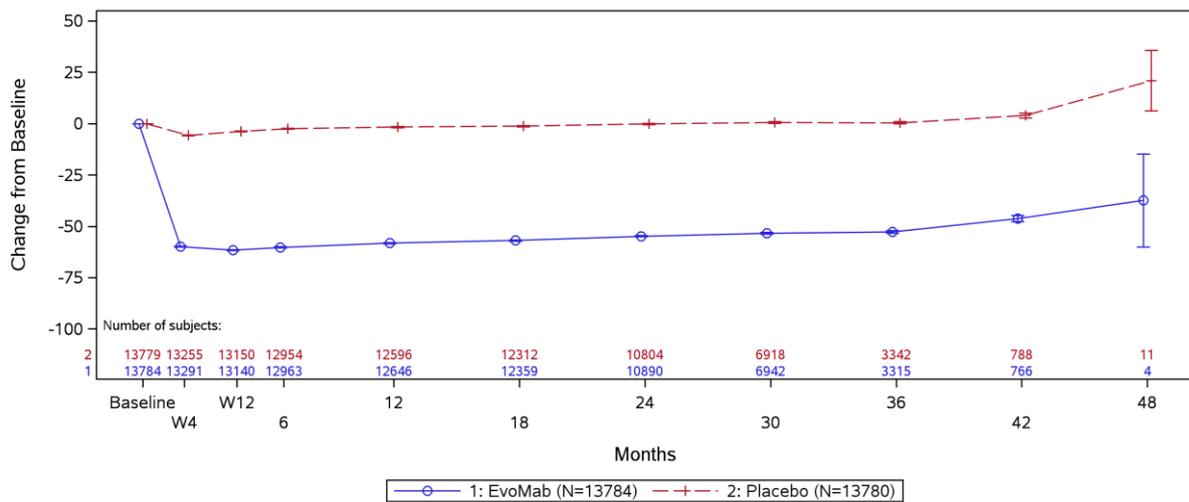
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes wurde als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Evolocumab + LLT				Placebo + LLT				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studienbeginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studienbeginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^e
<i>FOURIER – FAS-Population^f</i>										
Wo. 48	12.646/ 13.784	97,8 (28,9)	39,4 (34,3)	-55,8 (0,3)	12.596/ 13.780	97,6 (27,1)	95,8 (32,9)	0,2 (0,3)	-56,0 (0,4) [-56,7; -55,2]	< 0,0001
Wo. 96	10.890/ 13.784	97,8 (28,9)	42,8 (37,1)	-52,1 (0,3)	10.804/ 13.780	97,6 (27,1)	97,3 (35,2)	1,6 (0,3)	-53,7 (0,4) [-54,6; -52,9]	< 0,0001
Wo. 120	6.942/ 13.784	97,8 (28,9)	43,9 (38,2)	-50,2 (0,4)	6.918/ 13.780	97,6 (27,1)	97,9 (35,9)	1,9 (0,4)	-52,2 (0,5) [-53,2; -51,2]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean entstammt einem Mixed Model for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Nominaler p-Wert. f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</p>										



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

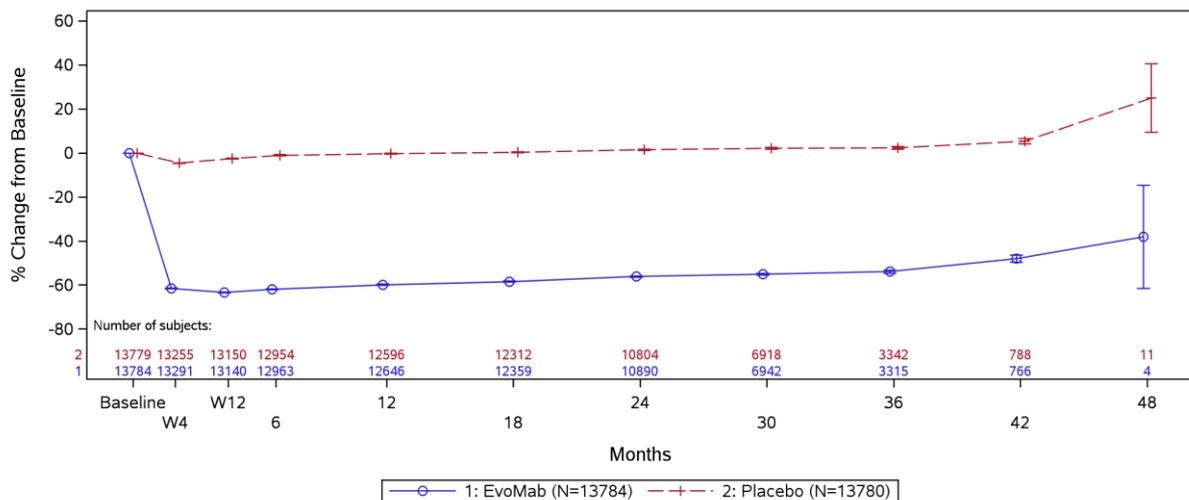
Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des LDL-C-Wertes in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvsited und der Behandlung

In Abbildung 4-19 ist für beide Studienarme der zeitliche Verlauf der mittleren Veränderung des LDL-C-Wertes über die Dauer der Studie dargestellt. Eine Behandlung mit Evolocumab + LLT führte bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung nach medikamentöser Intervention (Wo. 4) zu einer drastischen Reduktion um mehr als 50 mg/dl der absoluten LDL-C-Serumkonzentration. Dieser Effekt war sowohl frühzeitig als auch langanhaltend zu beobachten. Im Gegensatz dazu zeigte sich für Patienten unter Placebo + LLT während der gesamten Studiendauer keine bedeutende Verringerung des LDL-C-Wertes.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Evolocumab + LLT				Placebo + LLT				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studienbeginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studienbeginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^e
<i>FOURIER – FAS-Population^f</i>										
Wo. 48	12.646/ 13.784	97,8 (28,9)	39,4 (34,3)	-59,10 (0,28)	12.596/ 13.780	97,6 (27,1)	95,8 (32,9)	-0,08 (0,28)	-59,02 (0,37) [-59,74; -58,31]	< 0,0001
Wo. 96	10.890/ 13.784	97,8 (28,9)	42,8 (37,1)	-55,18 (0,33)	10.804/ 13.780	97,6 (27,1)	97,3 (35,2)	1,59 (0,33)	-56,76 (0,44) [-57,63; -55,90]	< 0,0001
Wo. 120	6.942/ 13.784	97,8 (28,9)	43,9 (38,2)	-53,27 (0,38)	6.918/ 13.780	97,6 (27,1)	97,9 (35,9)	1,93 (0,38)	-55,20 (0,52) [-56,21; -54,19]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean entstammt einem Mixed Model for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Nominaler p-Wert. f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</p>										



Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

Abbildung 4-20: Mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes in Abhängigkeit von der Studienvsiste und Behandlung

Die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes über den Studienverlauf hinweg ist für beide Studienarme in Abbildung 4-20 dargestellt. Zum Zeitpunkt der ersten Messung nach medikamentöser Intervention mit Evolocumab + LLT (Wo. 4) betrug die mittlere prozentuale Änderung etwa 60 %. Dies verdeutlicht die hohe Wirksamkeit des Arzneimittels hinsichtlich der Senkung des LDL-C-Serumspiegels. Durch die starke LDL-C-Senkung konnten die Patienten im Mittel auch die gemäß aktuellen Leitlinien gültigen LDL-C-Zielwerte von unter 70 mg/dl oder eine Reduktion des LDL-C um mindestens 50 % des Ausgangswertes erreichen (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Dies zeigte sich auch in den folgenden Responderanalysen. Der LDL-C-senkende Effekt war darüber hinaus stabil und blieb über 48 Monate nahezu konstant. Dagegen zeigte sich unter Therapie mit Placebo in Kombination mit einer optimierten Statintherapie keine Änderung der LDL-C-Werte.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
Wo. 48	12.646/ 13.784	10.943 (86,5)	12.596/ 13.780	2.101 (16,7)	32,10 (0,04) [29,95; 34,40]	5,19 (0,02) [4,99; 5,40]	-69,9 (0,4) [-70,7; -69,0]	< 0,001
Wo. 96	10.890/ 13.784	9.095 (83,5)	10.805/ 13.780	1.919 (17,8)	23,46 (0,04) [21,86; 34,40]	4,70 (0,02) [4,51; 4,90]	-65,8 (0,5) [-66,8; -64,8]	< 0,001
Wo. 120	6.942/ 13.784	5.749 (82,8)	6.918/ 13.780	1.189 (17,2)	23,21 (0,05) [21,25; 25,36]	4,82 (0,03) [4,57; 5,08]	-65,6 (0,6) [-66,9; -64,4]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Bei Patienten mit fehlenden Werten wurde die Nichterreichung des Responderkriteriums imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf vollständigen beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes $\geq 50\%$ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
Wo. 48	12.646/ 13.784	9.735 (77,0)	12.596/ 13.780	200 (1,6)	207,27 (0,07) [179,17; 239,79]	48,48 (0,07) [42,24; 55,65]	-75,4 (0,4) [-76,2; -74,6]	< 0,001
Wo. 96	10.890/ 13.784	7.941 (72,9)	10.805/ 13.780	197 (1,8)	145,00 (0,08) [125,16; 167,98]	40,00 (0,07) [34,81; 45,95]	-71,1 (0,4) [-72,0; 70,2]	< 0,001
Wo. 120	6.942/ 13.784	4.969 (71,6)	6.918/ 13.780	133 (1,9)	128,48 (0,09) [107,39; 153,72]	37,23 (0,09) [31,44; 44,09]	-69,7 (0,6) [-70,8; -68,5]	< 0,001

a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x.
b: Alle randomisierten Patienten.
c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Bei Patienten mit fehlenden Werten wurde die Nichterreichung des Responderkriteriums imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsdifferenzen basieren auf vollständigen beobachteten Daten ohne Berücksichtigung fehlender Werte.
d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LDL-C-Wertes zeigte sich bereits ab Woche 48 eine statistisch signifikante mittlere Differenz der Veränderung zugunsten von Evolocumab + LLT (Wo. 48: MWD [95 %-KI]: -56,0 [-56,7; -55,2]; p-Wert < 0,0001). Zu jedem Zeitpunkt konnte für die Interventionsgruppe eine deutliche Senkung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden, gekennzeichnet durch eine Verringerung des mittleren LDL-C-Wertes (Bsp. Woche 48: LSM (SE): -55,8 (0,3)). Im Gegensatz dazu wurde im Placebo + LLT-Studienarm zu den Erhebungszeitpunkten Woche 96 (LSM (SE): 1,6 (0,3)) und Woche 120 (LSM (SE): 1,9 (0,4)) im Vergleich zu Studienbeginn sogar ein Anstieg des mittleren LDL-C-Wertes ermittelt.

Für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes wurde zu Woche 48 eine mittlere Senkung des LDL-C-Wertes im Evolocumab + LLT-Arm um 59,10 % erzielt, während unter Behandlung mit Placebo + LLT eine Senkung um 0,08 % erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Behandlungsarmen betrug -59,02 % (Wo. 48: MWD [95 %-KI]: -59,02 [-59,74; -58,31]; p-Wert < 0,0001). Auch in den Wochen 96 und 120 war die Senkung des LDL-C-Wertes bei Patienten mit Evolocumab + LLT-Behandlung größer als bei Placebo + LLT-Behandlung (Wo. 96: MWD [95 %-KI]: -56,76 [-57,63; -55,90]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: MWD [95 %-KI]: -55,20 [-56,21; -54,19]; p-Wert < 0,0001).

Bezogen auf den Anteil Patienten, die eine Reduktion des LDL-C-Wertes auf unter 70 mg/dl erreichten, zeigte sich ebenfalls für alle Erhebungszeitpunkte ein Vorteil der Therapie mit Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT. Im Interventionsarm wurde für 82,8 bis 86,5 % der Patienten ein LDL-C-Wert unter 70 mg/dl berichtet, wohingegen dieser Zielwert lediglich bei 16,7 bis 17,8 % der Patienten des Kontrollarms erreicht wurde. Die Chance, einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl zu erzielen, war zu Woche 48 für Patienten im Evolocumab + LLT-Arm 32-mal höher als für Patienten unter Placebo + LLT-Behandlung (OR [95 %-KI]: 32,10 [29,95; 34,40]; p-Wert < 0,001). Auch nach 120 Behandlungswochen war die Chance, einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl zu erreichen, unter Behandlung mit Evolocumab + LLT noch immer 23-fach erhöht (OR [95 %-KI]: 23,21 [21,25; 25,36]; p-Wert < 0,001).

Eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mehr als 50 % wurde zu allen Erhebungszeitpunkten häufiger für Patienten im Evolocumab + LLT-Arm als für Patienten des Kontrollarms beobachtet. Bereits nach 48 Wochen wiesen 77 % der Patienten des Evolocumab + LLT-Arms den Zielwert auf. Im Vergleich dazu lag der Anteil im Placebo + LLT-Arm lediglich bei 1,6 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jeweils statistisch signifikant (Wo. 48: OR [95 %-KI]: 207,27 [179,17; 239,79]; p-Wert < 0,0001; Wo. 96: OR [95 %-KI]: 145,00 [125,16; 167,98]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: OR [95 %-KI]: 128,48 [107,39; 153,72]; p-Wert < 0,0001). Der Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT wurde durch die Effektschätzer RR und ARR bestätigt.

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.10 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
FOURIER	<p>Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde anhand des therapiebedingten Auftretens von UE bewertet. Dabei wurden die UE anhand ihres Schweregrads nach den NCI CTCAE-Kriterien unterteilt und wie folgt kategorisiert und bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE, die zum Studienabbruch führten • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse ○ UE an Einstichstelle ○ Neurokognitive Ereignisse ○ Demyelinationsbezogene Ereignisse^b ○ Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen ○ Diabetesbezogene Ereignisse ○ Immunogenitätsbezogene Ereignisse^c

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Auswertung:</u></p> <p>Das Auftreten der UE wurde über die gesamte Studiendauer untersucht und zum Studienende analysiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert. Die Einstufung der Schwere erfolgte anhand der NCI CTCAE. Zusätzlich erfolgte eine Einschätzung, ob das UE ursächlich mit der Studienmedikation assoziiert war. Die UE wurden nach MedDRA narrow search terms kodiert und nach SOC und bevorzugtem Begriff (preferred term) dargestellt. Eine Ausnahme bildete der Endpunkt demyelinationsbezogene Ereignisse, dessen Kodierung nach MedDRA broad search terms erfolgte.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der SAS-Population^a.</p>
<p>a: Die SAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>b: Die Kodierung für dieses UE von besonderem Interesse erfolgte nach MedDRA broad search terms.</p> <p>c: Immunogenitätsbezogene Ereignisse können ausschließlich für die Evolocumab + LLT-Gruppe berichtet werden, da nur in dieser Gruppe eine Antikörper-induzierte Immunreaktion zu erwarten ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)</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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen 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
FOURIER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung von Sicherheitsendpunkten war a priori im Studienprotokoll der Studie FOURIER festgelegt.

Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) der Studie FOURIER waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Sicherheitsendpunkte sichergestellt war.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Verträglichkeit erfolgte in der Studie FOURIER anhand der SAS-Population, in der alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, eingeschlossen wurden.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden innerhalb der Studienunterlagen transparent dargestellt und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es lag kein Hinweis auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit wurde als niedrig eingestuft.

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

Den im Folgenden dargestellten Ergebnissen für den Endpunkt Nebenwirkungen liegt das sogenannte Safety Analysis Set zugrunde. Das bedeutet, dass eine Auswertung aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (Evolocumab + LLT: 13.769 Studienteilnehmer; Placebo + LLT: 13.756 Studienteilnehmer), erfolgte.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht UE

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^a
<i>FOURIER – SAS-Population^b</i>								
Gesamtrate UE	13.769	10.664 (77,4)	13.756	10.644 (77,4)	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,01) [0,99; 1,01]	-0,1 (0,5) [-1,1; 0,9]	0,886
Gesamtrate SUE	13.769	3.410 (24,8)	13.756	3.404 (24,7)	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,02) [0,96; 1,04]	-0,0 (0,5) [-1,0; 1,0]	0,969
UE, die zum Studienabbruch führten	13.769	608 (4,4)	13.756	573 (4,2)	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,2]	0,306
<p>a: Der p-Wert basiert auf dem Chi²-Test. b: Die SAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^a
<i>FOURIER – SAS-Population^b</i>								
Hypersensitivitäts-bezogene Ereignisse	13.769	653 (4,7)	13.756	574 (4,2)	1,14 (0,06) [1,02; 1,28]	1,14 (0,06) [1,02; 1,27]	-0,6 (0,2) [-1,1; -0,1]	0,022
UE an der Einstichstelle	13.769	267 (1,9)	13.756	207 (1,5)	1,29 (0,09) [1,08; 1,55]	1,29 (0,09) [1,08; 1,54]	-0,4 (0,2) [-0,7; -0,1]	0,006
Neurokognitive Ereignisse	13.769	217 (1,6)	13.756	202 (1,5)	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	-0,1 (0,1) [-0,4; 0,2]	0,466
Demyelinationsbezogene Ereignisse	13.769	102 (0,7)	13.756	143 (1,0)	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,3 (0,1) [0,1; 0,5]	0,008
Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörung	13.769	407 (3,0)	13.756	370 (2,7)	1,10 (0,07) [0,96; 1,27]	1,10 (0,07) [0,96; 1,26]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,1]	0,182
Diabetesbezogene Ereignisse ^c	8.337	677 (8,1)	8.339	644 (7,7)	1,06 (0,06) [0,94; 1,18]	1,05 (0,05) [0,95; 1,17]	-0,4 (0,4) [-1,2; 0,4]	0,342
Immunogenitätsbezogene Ereignisse ^d	13.748	77 (0,6)	-	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<p>a: Der p-Wert basiert auf dem Chi²-Test.</p> <p>b: Die SAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>c: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die vor Studienbeginn keine Diabetes-Diagnose hatten. Das Ereignis beschreibt demnach eine Diabetes-Neuerkrankung.</p> <p>d: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die auswertbare Laborparameter hatten. Immunogenitätsbezogene Ereignisse wurden ausschließlich für die Evolocumab + LLT-Gruppe berichtet, da aufgrund des Wirkstoffs nur in dieser Gruppe eine Antikörper-induzierte Immunreaktion zu erwarten war.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

In Tabelle 4-46 ist eine Übersicht über die in der FOURIER-Studie aufgetretenen UE dargestellt. Mindestens ein UE trat bei 77,4 % der Studienteilnehmer beider Studienarme auf. SUE wurden bei 24,8 % der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Evolocumab + LLT und bei 24,7 % der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Placebo + LLT beobachtet. Auch der Anteil Studienteilnehmer, bei denen UE zum Studienabbruch führten, war zwischen den Studienarmen vergleichbar (4,4 vs. 4,2 %). Die Effektmaße bestätigen, dass zwischen den Studienarmen für die genannten Kategorien der UE kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

Die UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-47 dargestellt. Teilnehmer des Interventionsarms hatten statistisch signifikant häufiger hypersensitivitätsbezogene Ereignisse (OR [95 %-KI]: 1,14 [1,02; 1,28]; $p = 0,022$) und UE an der Einstichstelle (OR [95 %-KI]: 1,29 [1,08; 1,55]; $p = 0,006$). In Bezug auf demyelinationsbezogene Ereignisse zeigte sich hingegen ein signifikanter Vorteil für Evolocumab + LLT (OR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,92]; $p = 0,008$). Der Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT wurde durch die Effektschätzer RR und ARR bestätigt. Am häufigsten traten in beiden Studienarmen diabetesbezogene Ereignisse auf (Evolocumab + LLT: 8,1 % vs. Placebo + LLT: 7,7 %). Für diese Ereignisse war zwischen den Studienarmen allerdings kein Unterschied feststellbar.

Bei Evolocumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Immunglobulin G2-Antikörper, der als rekombinanter Wirkstoff die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern hervorrufen kann. Da im Kontrollarm keine Therapie mit diesem rekombinanten Wirkstoff erfolgte, wurden immunogenitätsbezogene Ereignisse lediglich für den Interventionsarm berichtet. Von insgesamt 13.784 Patienten, die mit Evolocumab + LLT behandelt wurden, zeigten 77 Patienten ein immunogenitätsbezogenes Ereignis. Dies entspricht einem Anteil von 0,6 %. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von bindenden Anti-Evolocumab-Antikörpern keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil, das klinische Ansprechen oder die Sicherheit hatte (Amgen Europe B.V. 2017). Darüber hinaus wurde keiner der Teilnehmer nach Behandlung mit Evolocumab + LLT positiv auf neutralisierende Antikörper getestet (Amgen Inc. 2017c).

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 stand lediglich die direkt vergleichende Studie FOURIER zur Verfügung, so dass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

Ein Teil der Subgruppenanalysen war in der FOURIER-Studie a priori definiert. Darunter fielen die Merkmale Geschlecht, Alter, geografische Region, ethnische Herkunft, Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn, LDL-C zu Studienbeginn (Quartile), LDL-C bei finalem Screening-Termin vor Randomisierung, vorheriger Myokardinfarkt und PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn. Die darüber hinaus in Tabelle 4-48 aufgeführten Subgruppenanalysen wurden a posteriori definiert.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab steht mit der Studie FOURIER eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-48: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen

Merkmal	Subgruppen
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	Männlich, weiblich
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn ^a	≤ Q1; > Q1 und ≥ Median; > Median und ≤ Q3, > Q3
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ^b	< Median, ≥ Median
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein
<p>a: ≤ Q1 [79,5 mg/dl], > Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl], > Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl], > Q3 [108,5 mg/dl]; Im Folgenden wird in den Interaktionstesttabellen auf diese Angabe verzichtet.</p> <p>b: < Median [344 ng/ml]; ≥ Median [344 ng/ml]; Im Folgenden wird in den Interaktionstesttabellen auf diese Angabe verzichtet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017c)</p>	

Unterschiedliche Effekte in den Subgruppen können durch einen Interaktionstest identifiziert werden. Dabei gilt ein p-Wert von < 0,05 des Interaktionstests als Beleg für das Vorliegen unterschiedlicher Effekte in den Subgruppen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Im Dossier erfolgte die detaillierte Darstellung der Subgruppenergebnisse für Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 des Interaktionstests. Die vollständigen Subgruppenanalysen wurden ungeachtet des Interaktionstestergebnisses in Modul 5 abgelegt (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a).

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-49: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>		
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,4707
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,3243
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,0776
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,3684
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,7621
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,9899
LDL-C beim finalen Screening- Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,6534
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,3357
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,3072
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,1503
<p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>		

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte der Interaktionstest keinen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren.

4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod – RCT

Tabelle 4-50: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>		
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,8678
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,4092
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,0929
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,0970
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,9509
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,7341
LDL-C beim finalen Screening- Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,1546
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,0570
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,4912
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,2751
a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs- Interaktion adjustiert wurde. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)		

Für den Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod zeigte der Interaktionstest für keine der genannten Subgruppen einen Beleg für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Primärer Kombinationsendpunkt – RCT

Tabelle 4-51: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den kardiovaskulären Kombinationsendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>		
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,4769
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,9024
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,1547
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,0363
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,2630
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,6706
LDL-C beim finalen Screening- Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,3582
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,0573
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,0203
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,3669
a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs- Interaktion adjustiert wurde. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)		

Für den primären Kombinationsendpunkt ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen ethnische Herkunft (p-Wert = 0,0363) und vorheriger Myokardinfarkt (p-Wert = 0,0203). Im Folgenden werden für diese Subgruppen die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den primären Kombinationsendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
<i>Ethnische Herkunft</i>				<i>Interaktionstest^d: p = 0,0363</i>		
Kaukasisch	11.748	1.332 (11,37)	11.710	1.182 (10,06)	0,88 [0,81; 0,95]	0,0012
Nicht-kaukasisch	2.036	162 (7,96)	2.070	231 (11,16)	0,70 [0,57; 0,86]	0,0005
<i>Vorheriger MI</i>				<i>Interaktionstest^d: p = 0,0203</i>		
Nein	2.639	167 (6,33)	2.574	234 (9,09)	0,68 [0,56; 0,83]	0,0002
< 1 J.	2.821	323 (11,45)	2.890	408 (14,12)	0,81 [0,70; 0,93]	0,0039
1 bis < 2 J.	1.288	136 (10,56)	1.403	181 (12,90)	0,81 [0,65; 1,01]	0,0593
≥ 2 J.	7.020	715 (10,19)	6.898	740 (10,73)	0,95 [0,85; 1,05]	0,2972
<p>a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. d: Basierend auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>						

Für den primären Kombinationsendpunkt lag für die Subgruppenanalysen nach ethnischer Herkunft und nach vorherigem Myokardinfarkt jeweils ein Interaktions-p-Wert < 0,05 vor. Insgesamt waren die Effekte in beiden Subgruppenanalysen gleichgerichtet und im Einklang mit dem Gesamteffekt. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Randomisierung nicht stratifiziert nach den genannten Subgruppenmerkmalen erfolgte, wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollten die vorliegenden Ergebnisse aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es lässt sich daher keine Effektmodifikation für die Subgruppen ethnische Herkunft und vorheriger Myokardinfarkt ableiten.

4.3.1.3.2.4 Sekundärer Schlüsselpunkt – RCT

Tabelle 4-53: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den sekundären Schlüsselpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>		
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,4359
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,7872
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,0117
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,0479
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,7566
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,9529
LDL-C beim finalen Screening- Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,6714
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,4447
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,2904
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,3319
a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs- Interaktion adjustiert wurde. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)		

Für den sekundären Schlüsselpunkt zeigte der Interaktionstest einen p-Wert < 0,05 für die Subgruppenanalysen geografische Region (p-Wert = 0,0117) und ethnische Herkunft (p-Wert = 0,0479). Die Detailergebnisse werden im Folgenden berichtet

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den sekundären Schlüsselendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
<i>Geografische Region</i>				<i>Interaktionstest^d: p = 0,0117</i>		
Europa	8.666	522 (6,02)	8.669	580 (6,69)	0,90 [0,80; 1,01]	0,0695
Nordamerika	2.287	153 (6,69)	2.284	241 (10,55)	0,62 [0,51; 0,76]	< 0,0001
Lateinamerika	913	50 (5,48)	910	58 (6,37)	0,85 [0,58; 1,24]	0,4026
Asien-Pazifik	1.918	91 (4,74)	1.917	134 (6,99)	0,67 [0,51; 0,88]	0,0031
<i>Ethnische Herkunft</i>				<i>Interaktionstest^d: p = 0,0479</i>		
Kaukasisch	11.748	709 (6,04)	11.710	845 (7,22)	0,83 [0,75; 0,92]	0,0003
Nicht-kaukasisch	2.036	107 (5,26)	2.070	168 (8,12)	0,64 [0,50; 0,81]	0,0003
<p>a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. d: Basierend auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>						

Bei Betrachtung der identifizierten Unterschiede muss zunächst jedoch beachtet werden, dass die FOURIER-Studie statistisch nicht gepowert war, um unterschiedliche und statistisch signifikante Effekte auf Subgruppenebene aufzudecken. Zur Bewertung der vorliegenden Subgruppenanalyse wurden dennoch weitere Analysen durchgeführt, mit dem Ziel mögliche Gründe für die unterschiedlichen Effekte zu prüfen. Mithilfe der durchgeführten Analysen konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

- Es konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den geografischen Regionen hinsichtlich der LDL-C-Reduktion, der Patientencharakteristika zu Studienbeginn, der Hintergrundtherapie (Standard of Care) oder der Studiendurchführung festgestellt werden

- Eine multivariate Analyse, ähnlich zu der von Carroll und Fleming 2013 (Carroll et al. 2013), bei der die kardiovaskuläre Endpunktstudie PLATO auf eine mögliche regionale Heterogenität hin geprüft wurde, ergab keinen statistischen Anhaltspunkt, dass es einen Zusammenhang zwischen einer der Variablen zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen Behandlung und geografischer Region geben könnte.
- Im Einklang mit der großen Menge an Daten aus dem PROFICIO-Studienprogramm von Evolocumab zeigte sich in FOURIER eine konsistente Reduktion des LDL-C-Wertes über alle geografischen Regionen und Subgruppen hinweg.
- Unabhängig von der betrachteten Region zeigte sich im Evolocumab-Arm bezüglich der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse im sekundären Schlüsselendpunkt ein vorteilhafter Effekt. Die Effekte waren stets gleichgerichtet und entsprachen der Richtung des Gesamtergebnisses des sekundären Schlüsselendpunkts.

Keine der Analysen konnte einen Faktor identifizieren, der den Unterschied des Behandlungseffekts in der Subgruppe geografische Region erklärt hätte. Aufgrund der großen Anzahl an durchgeführten Analysen und getesteten Variablen, weist dies darauf hin, dass die festgestellten Unterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen statistischen Zufall zurückzuführen sind („random chance“). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region ausgegangen.

Für die Subgruppenanalyse nach ethnischer Herkunft waren alle Effekte zugunsten von Evolocumab gleichgerichtet und entsprachen damit dem Gesamtergebnis des sekundären Schlüsselendpunkts. Weiterhin wurde die Studie FOURIER nicht nach der Variablen ethnische Herkunft stratifiziert. Dies führt dazu, dass die Randomisierung der Patienten auf Subgruppenebene nicht mehr gewährleistet ist. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Eine Effektmodifikation wird nicht angenommen.

4.3.1.3.2.5 Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt – RCT

Tabelle 4-55: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Tödlicher und nicht-tödlicher MI	Tödlicher MI	Nicht-tödlicher MI
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,8724	0,9130	0,8930
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,1939	0,1673	0,1446
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,0478	0,9972	0,0484
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,2206	0,4801	0,3377
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,2602	0,9814	0,1705
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,6875	0,2936	0,7784
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,9699	0,0374	0,7223
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,3656	0,9959	0,2533
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,4876	0,1309	0,4411
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,6980	0,9921	0,6256
<p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>				

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppe geografische Region (Myokardinfarkt tödlich/nicht-tödlich: p-Wert = 0,0478; Myokardinfarkt nicht-tödlich: p-Wert = 0,0484). Darüber hinaus zeigte sich für die Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung. Die Detailergebnisse zu diesen Subgruppen werden im Folgenden berichtet.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Tödlicher und nicht-tödlicher MI						
<i>Geografische Region</i> <i>Interaktionstest^d: p = 0,0478</i>						
Europa	8.666	307 (3,54)	8.669	371 (4,28)	0,83 [0,71; 0,96]	0,0125
Nordamerika	2.287	97 (4,24)	2.284	169 (7,40)	0,57 [0,44; 0,73]	< 0,0001
Lateinamerika	913	21 (2,30)	910	26 (2,86)	0,80 [0,45; 1,43]	0,4540
Asien-Pazifik	1.918	43 (2,24)	1.917	73 (3,81)	0,58 [0,40; 0,85]	0,0046
Tödlicher MI						
<i>LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung</i> <i>Interaktionstest^d: p = 0,0374</i>						
< 85 mg/dl	4.813	3 (0,06)	4.797	11 (0,23)	0,27 [0,08; 0,98]	0,0323
≥ 85 mg/dl	8.969	20 (0,22)	8.981	16 (0,18)	1,25 [0,65; 2,41]	0,5062
Nicht-tödlicher MI						
<i>Geografische Region</i> <i>Interaktionstest^d: p = 0,0484</i>						
Europa	8.666	292 (3,37)	8.669	354 (4,08)	0,82 [0,70; 0,96]	0,0132
Nordamerika	2.287	95 (4,15)	2.284	168 (7,36)	0,56 [0,43; 0,72]	< 0,0001
Lateinamerika	913	20 (2,19)	910	25 (2,75)	0,80 [0,44; 1,43]	0,4447
Asien-Pazifik	1.918	41 (2,14)	1.917	69 (3,60)	0,59 [0,40; 0,87]	0,0066
<p>a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>d: Basierend auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>						

Für die Subgruppenanalysen des Endpunktes tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt nach geografischer Region waren die Effekte in allen Subgruppen gleichgerichtet und entsprachen dem Gesamtergebnis des Endpunkts tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

Weitere von Amgen durchgeführte Analysen kamen zu dem Ergebnis, dass die festgestellten Effektunterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen statistischen Zufall zurückzuführen sind („random chance“). Für eine ausführlichere Beschreibung der durchgeführten Analysen siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4.

Der signifikante Interaktionstest bei der Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf einen statistischen Zufall zurückzuführen. Dies liegt daran, dass zum einen die Anzahl an Beobachtungen mit den entsprechenden Merkmalen zu gering ist, um zuverlässige Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken. Zum anderen ist der p-Wert der Gruppe ≥ 85 mg/dl nicht signifikant. Aus diesen Gründen wird auch bei der Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung von keiner Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Zeit bis zum ersten Schlaganfall – RCT

Tabelle 4-57: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Tödlicher/ nicht-tödlicher Schlaganfall	Tödlicher Schlaganfall	Nicht-tödlicher Schlaganfall
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,0420	0,1325	0,1122
Alter	< 65 J., \geq 65 J.	0,3350	0,7448	0,4559
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,8776	0,2372	0,5316
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht- kaukasisch	0,4947	0,9168	0,4130
Ezetimib- Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,9759	0,1744	0,5122
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	\leq Q1, $>$ Q1 und \leq Median, $>$ Median und \leq Q3, $>$ Q3	0,4009	0,6589	0,2631

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Tödlicher/ nicht-tödlicher Schlaganfall	Tödlicher Schlaganfall	Nicht-tödlicher Schlaganfall
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,8248	0,5338	0,5677
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,0544	0,6316	0,0503
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,9491	0,6530	0,9517
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,1208	0,5107	0,1322

a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.
b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

Der Interaktionstest ergab für den Endpunkt Zeit bis zum tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall einen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht (p-Wert = 0,0420). Die Detailergebnisse zu dieser Subgruppe werden im Folgenden berichtet.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall						
<i>Geschlecht</i>					<i>Interaktionstest^d: p = 0,0420</i>	
Männlich	10.397	162 (1,56)	10.398	184 (1,77)	0,88 [0,71; 1,09]	0,2414
Weiblich	3.387	45 (1,33)	3.382	78 (2,31)	0,57 [0,39; 0,82]	0,0023
<p>a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. d: Basierend auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>						

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht waren alle Effekte zugunsten von Evolocumab gleichgerichtet und entsprachen damit dem Gesamtergebnis des Endpunkts Zeit bis zum ersten tödlichen/nicht-tödlichen Schlaganfall. Weiterhin wurde die Studie FOURIER nicht nach der Variablen Geschlecht stratifiziert. Dies führt dazu, dass die Randomisierung der Patienten auf Ebene dieser Subgruppe nicht mehr gewährleistet ist. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Eine Effektmodifikation wird daher nicht angenommen.

4.3.1.3.2.7 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris – RCT

Tabelle 4-59: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>		
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,7728
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,3598
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,0654
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,6103
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,9854
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,6011
LDL-C beim finalen Screening- Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,3158
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,1877
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,2788
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,3297
a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs- Interaktion adjustiert wurde. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)		

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigte der Interaktionstest keinen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren.

4.3.1.3.2.8 Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation – RCT

Tabelle 4-60: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>		
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,3540
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,9449
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,2964
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,0883
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,3504
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,5367
LDL-C beim finalen Screening- Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,2422
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,2024
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,0165
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,6416
a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs- Interaktion adjustiert wurde. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)		

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation ergab sich ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt (p-Wert = 0,0165). Die Detailergebnisse zu dieser Subgruppe werden im Folgenden berichtet.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<i>FOURIER – FAS-Population^c</i>						
<i>Vorheriger MI</i>				<i>Interaktionstest^d: p = 0,0165</i>		
Nein	2.639	63 (2,39)	2.574	105 (4,08)	0,57 [0,42; 0,78]	0,0004
< 1 J.	2.821	206 (7,30)	2.890	283 (9,79)	0,74 [0,62; 0,89]	0,0012
1 bis < 2 J.	1.288	73 (5,67)	1.403	122 (8,70)	0,64 [0,48; 0,86]	0,0028
≥ 2 J.	7.020	416 (5,93)	6.898	455 (6,60)	0,90 [0,79; 1,03]	0,1163
<p>a: Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. b: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den via IVRS gesammelten Stratifizierungsfaktoren. c: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. d: Basierend auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>						

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt (p-Wert = 0,0165). Insgesamt waren die Effekte in der Subgruppenanalyse gleichgerichtet und im Einklang mit dem Gesamteffekt. Die Randomisierung erfolgte nicht stratifiziert nach dem genannten Subgruppenmerkmal, wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es lässt sich daher keine Effektmodifikation für die Subgruppe nach vorherigem Myokardinfarkt ableiten.

4.3.1.3.2.9 Veränderung des LDL-C-Wertes – RCT**Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes**

Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Wo. 48	Wo. 96	Wo. 120
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,1970	0,0378	0,1242
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	< 0,0001	< 0,0001	0,0034
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,0030	0,3349	0,0244
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	< 0,0001	< 0,0001	0,0960
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1; > Q1 und ≥ Median; > Median und ≤ Q3, > Q3	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,0005	0,0025	0,0462
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,0031	0,0021	0,0155
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,0057	0,2258	0,1109
a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)				

Für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes ergab sich für die Subgruppen Geschlecht, geografische Region, ethnische Herkunft, Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn, LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn, LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung, PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn, vorheriger Myokardinfarkt und ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn ein Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes. Die Detailergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Männlich	9.593/ 10.397	96,3 (27,3)	36,2 (31,2)	-57,9 (0,3)	9.542/ 10.398	96,3 (25,5)	94,2 (30,9)	-0,2 (0,3)	-57,6 (0,4) [-58,4; -56,8]	< 0,0001
Weiblich	3.053/ 3.387	102,2 (32,7)	49,6 (41,0)	-49,5 (0,7)	3.054/ 3.382	101,9 (31,4)	100,6 (38,0)	1,3 (0,7)	-50,8 (0,9) [-52,6; -49,1]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Männlich	8.275/ 10.397	96,3 (27,3)	39,3 (33,6)	-54,6 (0,4)	8.198/ 10.398	96,3 (25,5)	95,5 (33,4)	0,7 (0,4)	-55,3 (0,5) [-56,2; -54,4]	< 0,0001
Weiblich	2.615/ 3.387	102,2 (32,7)	49,6 (41,0)	-44,8 (0,8)	2.607/ 3.382	101,9 (31,4)	103,0 (39,9)	4,1 (0,8)	-48,9 (1,0) [-51,0; -46,9]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
Männlich	5.272/ 10.397	96,3 (27,3)	40,2 (34,8)	-52,7 (0,4)	5.250/ 10.398	96,3 (25,5)	96,2 (34,4)	1,2 (0,4)	-53,9 (0,6) [-55,0; -52,8]	< 0,0001
Weiblich	1.670/ 3.387	102,2 (32,7)	55,6 (45,4)	-43,1 (0,9)	1.668/ 3.382	101,9 (31,4)	103,4 (39,6)	4,1 (0,9)	-47,2 (1,2) [-49,5; -44,9]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 96</i>										
<i>Interaktionstest^f: p = 0,0378</i>										
< 65 J.	6.038/ 7.623	99,9 (32,2)	45,6 (39,6)	-51,0 (0,5)	5.992/ 7.687	100,0 (29,6)	101,1 (38,4)	3,5 (0,5)	-54,5 (0,6) [-55,8; -53,3]	< 0,0001
≥ 65 J.	4.852/ 6.161	95,1 (23,8)	39,3 (33,4)	-53,7 (0,5)	4.812/ 6.093	94,7 (23,3)	92,5 (30,2)	-0,9 (0,5)	-52,7 (0,6) [-53,9; -51,6]	< 0,0001

a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x.
 b: Alle randomisierten Patienten.
 c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate.
 d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert.
 e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
 f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Europa	8.033/ 8.666	98,4 (29,5)	40,4 (35,6)	-55,6 (0,3)	7.999/ 8.669	98,6 (27,6)	95,9 (32,9)	-0,3 (0,3)	-55,3 (0,5) [-56,2; -54,3]	< 0,0001
Nordamerika	1.978/ 2.287	97,6 (29,8)	42,3 (34,0)	-58,4 (10,1)	1.972/ 2.284	96,2 (26,6)	97,4 (33,8)	-1,8 (10,1)	-56,6 (1,0) [-58,5; -54,7]	< 0,0001
Lateinamerika	838/ 913	96,3 (26,3)	37,2 (29,3)	-57,0 (1,1)	822/ 910	96,2 (25,9)	93,3 (32,0)	-0,4 (1,1)	-56,6 (1,5) [-59,5; -53,7]	< 0,0001
Asien-Pazifik	1.797/ 1.918	95,7 (25,6)	32,9 (29,8)	-61,5 (0,7)	1.803/ 1.917	95,5 (25,9)	94,5 (32,1)	0,3 (0,7)	-61,8 (1,0) [-63,8; -59,9]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Europa	7.297/ 8.666	98,4 (29,5)	43,0 (37,0)	-52,7 (0,4)	7.254/ 8.669	98,4 (29,5)	97,3 (35,1)	1,4 (0,4)	-54,1 (0,6) [-55,2; -53,0]	< 0,0001
Nordamerika	1.752/ 2.287	97,6 (29,8)	45,6 (37,5)	-55,0 (7,9)	1.725/ 2.284	97,6 (29,8)	96,9 (34,8)	-2,6 (7,9)	-52,4 (1,1) [-54,6; -50,2]	< 0,0001
Lateinamerika	673/ 913	96,3 (26,3)	41,4 (35,8)	-52,3 (1,3)	678/ 910	96,3 (26,3)	96,2 (35,0)	3,0 (1,3)	-55,3 (1,8) [-58,8; -51,7]	< 0,0001
Asien-Pazifik	1.168/ 1.918	95,7 (25,6)	38,0 (37,0)	-58,2 (1,0)	1.148/ 1.917	95,7 (25,6)	98,2 (36,6)	2,5 (1,0)	-60,7 (1,4) [-63,4; -57,9]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0034</i>	
Europa	4.849/ 8.666	98,4 (29,5)	44,2 (38,9)	-51,5 (0,5)	4.828/ 8.669	98,4 (29,5)	97,8 (35,3)	1,8 (0,5)	-53,3 (0,7) [-54,7; -51,9]	< 0,0001
Nordamerika	1.189/ 2.287	97,6 (29,8)	45,1 (36,7)	-46,9 (11,4)	1.158/ 2.284	97,6 (29,8)	97,8 (36,9)	6,5 (11,4)	-53,4 (1,4) [-56,2; -50,7]	< 0,0001
Lateinamerika	196/ 913	96,3 (26,3)	40,7 (29,8)	-50,5 (2,4)	209/ 910	96,3 (26,3)	94,1 (35,4)	2,4 (2,4)	-52,8 (3,4) [-59,5; -46,2]	< 0,0001
Asien-Pazifik	708/ 1.918	95,7 (25,6)	40,5 (38,0)	-56,1 (1,3)	723/ 1.917	95,7 (25,6)	99,9 (37,8)	4,2 (1,3)	-60,3 (1,8) [-63,9; -56,8]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ethnische Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0030</i>										
Kaukasisch	10.785/ 11.748	98,1 (29,4)	40,2 (34,5)	-55,4 (0,4)	10.739/ 11.710	98,0 (27,4)	96,1 (33,0)	0,7 (0,4)	-56,0 (0,4) [-56,8; -55,2]	< 0,0001
Nicht- kaukasisch	1.861/ 2.036	95,8 (25,5)	34,9 (32,8)	-56,7 (1,1)	1.857/ 2.070	95,5 (25,4)	93,6 (31,8)	2,5 (1,1)	-59,2 (1,0) [-61,2; -57,3]	< 0,0001
<i>Wo. 120</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0244</i>										
Kaukasisch	6.313/ 11.748	98,1 (29,4)	44,0 (38,2)	-50,7 (0,7)	6.265/ 11.710	98,0 (27,4)	97,8 (35,6)	2,9 (0,7)	-53,7 (0,6) [-54,8; -52,5]	< 0,0001
Nicht- kaukasisch	629/ 2.036	95,8 (25,5)	42,9 (38,2)	-53,2 (2,0)	653/ 2.070	95,5 (25,4)	98,6 (38,3)	4,9 (2,0)	-58,2 (1,9) [-61,9; -54,4]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Ja	681/ 726	110,4 (44,2)	46,7 (41,0)	-58,9 (2,1)	660/ 714	108,3 (35,5)	108,2 (42,0)	4,8 (2,1)	-63,7 (1,6) [-66,9; -60,5]	< 0,0001
Nein	11.965/ 13.058	97,1 (27,6)	39,0 (33,8)	-56,1 (0,3)	11.936/ 13.066	97,1 (26,5)	95,1 (32,1)	-0,0 (0,3)	-56,1 (0,4) [-56,9; -55,3]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0001</i>										
Ja	611/ 726	110,4 (44,2)	47,6 (40,8)	-55,4 (2,5)	592/ 714	108,3 (35,5)	107,3 (43,6)	6,8 (2,5)	-62,2 (1,9) [-66,0; -58,4]	< 0,0001
Nein	10.279/ 13.058	97,1 (27,6)	42,5 (36,8)	-52,4 (0,4)	10.213/ 13.066	97,1 (26,5)	96,7 (34,6)	1,8 (0,4)	-54,1 (0,5) [-55,1; -53,2]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i>										
<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	3.210/ 3.479	71,7 (6,7)	28,7 (24,4)	-44,9 (0,9)	3.209/ 3.482	71,9 (6,6)	76,4 (21,5)	2,5 (0,9)	-47,4 (0,7) [-48,8; -46,0]	< 0,0001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	3.203/ 3.492	85,7 (3,5)	33,8 (27,0)	-51,8 (0,6)	3.138/ 3.394	85,7 (3,5)	86,9 (20,7)	1,3 (0,6)	-53,2 (0,7) [-54,6; -51,7]	< 0,0001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	3.139/ 3.429	99,4 (4,8)	39,0 (30,1)	-59,0 (1,2)	3.138/ 3.458	99,4 (4,8)	97,6 (24,3)	-0,4 (1,2)	-58,7 (0,7) [-60,1; -57,2]	< 0,0001
> Q3 [108,5 mg/dl]	3.094/ 3.384	135,3 (32,4)	56,8 (45,5)	-79,1 (2,5)	3.111/ 3.445	133,7 (27,4)	122,9 (40,8)	-11,6 (2,5)	-67,5 (0,7) [-69,0; -66,1]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 96									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	2.743/ 3.479	71,7 (6,7)	32,3 (29,1)	-40,7 (1,1)	2.743/ 3.482	71,9 (6,6)	77,6 (24,4)	4,4 (1,1)	-45,1 (0;9) [-46,8; -43,3]	< 0,0001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	2.760/ 3.492	85,7 (3,5)	37,5 (31,3)	-48,6 (0,8)	2.701/ 3.394	85,7 (3,5)	88,8 (24,8)	2,9 (0,8)	-51,4 (0;9) [-53,2; -49,7]	< 0,0001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	2.721/ 3.429	99,4 (4,8)	42,1 (32,7)	-56,3 (1,5)	2.682/ 3.458	99,4 (4,8)	99,9 (28,6)	1,6 (1,5)	-57,9 (0;9) [-59,6; -56,2]	< 0,0001
> Q3 [108,5 mg/dl]	2.666/ 3.384	135,3 (32,4)	59,8 (47,0)	-80,7 (3,0)	2.678/ 3.445	133,7 (27,4)	123,3 (42,4)	-15,9 (3,0)	-64,9 (0;9) [-66,6; -63,1]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	1.770/ 3.479	71,7 (6,7)	32,6 (28,8)	-40,8 (1,6)	1.774/ 3.482	71,9 (6,6)	78,4 (24,1)	5,0 (1,6)	-45,8 (1,1) [-48,0; -43,7]	< 0,0001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	1.790/ 3.492	85,7 (3,5)	38,2 (32,2)	-47,5 (1,2)	1.719/ 3.394	85,7 (3,5)	89,2 (24,1)	3,5 (1,2)	-51,0 (1,1) [-53,2; -48,8]	< 0,0001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	1.719/ 3.429	99,4 (4,8)	43,8 (34,6)	-53,7 (2,1)	1.716/ 3.458	99,4 (4,8)	99,9 (30,0)	2,4 (2,1)	-56,1 (1,1) [-58,3; -53,9]	< 0,0001
> Q3 [108,5 mg/dl]	1.663/ 3.384	135,3 (32,4)	62,1 (48,5)	-77,6 (3,4)	1.709/ 3.445	133,7 (27,4)	124,8 (43,8)	-13,2 (3,4)	-64,4 (1,1) [-66,7; -62,2]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
< 85 mg/dl	4.437/ 4.813	76,4 (10,0)	30,6 (25,6)	-46,0 (0,5)	4.438/ 4.797	76,8 (10,3)	80,3 (22,6)	3,3 (0,5)	-49,3 (0,6) [-50,5; -48,0]	< 0,0001
≥ 85 mg/dl	8.207/ 8.969	109,2 (29,2)	44,2 (37,3)	-65,0 (0,4)	8.157/ 8.981	108,8 (26,8)	104,2 (34,5)	-4,5 (0,4)	-60,4 (0,5) [-61,3; -59,5]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
< 85 mg/dl	3.783/ 4.813	76,4 (10,0)	34,0 (30,2)	-42,8 (0,7)	3.780/ 4.797	76,8 (10,3)	81,7 (25,4)	4,6 (0,7)	-47,4 (0,8) [-48,9; -45,9]	< 0,0001
≥ 85 mg/dl	7.106/ 8.969	109,2 (29,2)	47,5 (39,5)	-60,8 (0,5)	7.023/ 8.981	108,8 (26,8)	105,7 (36,9)	-2,4 (0,5)	-58,5 (0,6) [-59,6; -57,4]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 120</i>										
<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
< 85 mg/dl	2.471/ 4.813	76,4 (10,0)	34,3 (29,9)	-42,0 (0,9)	2.457/ 4.797	76,8 (10,3)	82,5 (25,2)	6,0 (0,9)	-48,0 (1,0) [-49,9; -46,1]	< 0,0001
≥ 85 mg/dl	4.470/ 8.969	109,2 (29,2)	49,1 (41,2)	-59,4 (0,8)	4.460/ 8.981	108,8 (26,8)	106,4 (38,0)	-2,1 (0,8)	-57,4 (0,7) [-58,8; -56,0]	< 0,0001
<p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SD) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0005</i>										
< Median [344 ng/ml]	802/ 951	97,3 (29,9)	44,2 (36,1)	-50,4 (1,1)	811/ 950	96,7 (27,2)	97,0 (34,5)	1,6 (1,1)	-51,9 (1,5) [-55,0; -48,9]	< 0,0001
≥ Median [344 ng/ml]	830/ 945	98,9 (30,2)	41,7 (32,6)	-56,3 (6,5)	849/ 983	96,3 (26,1)	99,4 (33,8)	3,0 (6,5)	-59,3 (1,4) [-62,0; -56,5]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0025</i>										
< Median [344 ng/ml]	704/ 951	97,3 (29,9)	47,0 (38,3)	-46,6 (1,2)	706/ 950	96,7 (27,2)	96,4 (33,5)	1,3 (1,2)	-47,8 (1,7) [-51,1; -44,6]	< 0,0001
≥ Median [344 ng/ml]	734/ 945	98,9 (30,2)	46,4 (38,8)	-51,2 (6,6)	741/ 983	96,3 (26,1)	99,3 (33,8)	3,7 (6,5)	-54,9 (1,7) [-58,2; -51,7]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SD) [95 %-KI]	p-Wert
<i>Wo. 120c</i>									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0462</i>	
< Median [344 ng/ml]	481/ 951	97,3 (29,9)	47,1 (37,1)	-47,2 (1,4)	457/ 950	96,7 (27,2)	97,0 (36,7)	2,0 (1,4)	-49,2 (1,9) [-53,0; -45,4]	< 0,0001
≥ Median [344 ng/ml]	506/ 945	98,9 (30,2)	44,5 (38,3)	-50,5 (6,6)	532/ 983	96,3 (26,1)	99,9 (37,2)	4,2 (6,6)	-54,7 (2,0) [-58,6; -50,8]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für vorherigen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SD) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
Wo. 48									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0031</i>	
Nein	2.404/ 2.655	97,2 (27,9)	41,3 (37,3)	-52,9 (0,8)	2.347/ 2.589	98,4 (28,2)	96,0 (34,2)	0,3 (0,8)	-53,2 (0,9) [-55,1; -51,3]	< 0,0001
< 1 J.	2.585/ 2.821	94,7 (25,0)	37,8 (30,1)	-54,8 (0,6)	2.639/ 2.890	95,2 (25,0)	95,7 (32,5)	2,2 (0,6)	-57,0 (0,8) [-58,5; -55,4]	< 0,0001
1 bis < 2 J.	1.181/ 1.403	97,5 (27,7)	39,7 (33,7)	-55,0 (0,9)	1.288/ 1.403	95,9 (24,1)	94,5 (30,0)	-0,2 (0,9)	-54,8 (1,2) [-57,1; -52,4]	< 0,0001
≥ 2 J.	6.476/ 6.898	99,2 (30,7)	39,3 (34,8)	-57,4 (0,4)	6.322/ 6.898	98,7 (28,1)	96,0 (33,0)	-0,6 (0,4)	-56,9 (0,5) [-57,9; -55,8]	< 0,0001
Wo. 96									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0021</i>	
Nein	2.031/ 2.655	97,2 (27,9)	45,4 (39,6)	-48,7 (0,9)	1.968/ 2.589	98,4 (28,2)	97,3 (37,4)	1,5 (0,9)	-50,2 (1,1) [-52,4; -48,0]	< 0,0001
< 1 J.	2.271/ 2.821	94,7 (25,0)	41,5 (36,2)	-50,9 (0,7)	2.309/ 2.890	95,2 (25,0)	98,3 (35,6)	4,7 (0,7)	-55,6 (0,9) [-57,5; -53,8]	< 0,0001
1 bis < 2 J.	1.012/ 1.288	97,5 (27,7)	41,6 (35,0)	-52,7 (1,1)	1.085/ 1.403	95,9 (24,1)	96,6 (34,8)	1,5 (1,0)	-54,2 (1,4) [-57,0; -51,5]	< 0,0001
≥ 2 J.	5.576/ 7.020	99,2 (30,7)	42,5 (36,9)	-53,9 (0,5)	5.443/ 6.898	98,7 (28,1)	97,0 (34,3)	0,3 (0,5)	-54,2 (0,6) [-55,4; -53,0]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SD) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0155</i>	
Nein	1.240/ 2.655	97,2 (27,9)	46,6 (39,6)	-47,0 (1,0)	1.195/ 2.589	98,4 (28,2)	97,8 (36,1)	2,3 (1,0)	-49,3 (1,3) [-51,8; -46,8]	< 0,0001
< 1 J.	1.535/ 2.821	94,7 (25,0)	43,2 (39,0)	-48,9 (0,8)	1.568/ 2.890	95,2 (25,0)	99,8 (36,9)	5,7 (0,8)	-54,6 (1,1) [-56,8; -52,4]	< 0,0001
1 bis < 2 J.	701/ 1.288	97,5 (27,7)	43,1 (37,2)	-50,3 (1,2)	749/ 1.403	95,9 (24,1)	96,4 (33,5)	1,1 (1,2)	-51,4 (1,6) [-54,5; -48,3]	< 0,0001
≥ 2 J.	3.466/ 7.020	99,2 (30,7)	43,4 (37,5)	-52,1 (0,5)	3.406/ 6.898	98,7 (28,1)	97,4 (35,8)	0,4 (0,5)	-52,5 (0,7) [-53,9; -51,2]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab (N = 13.784)				Placebo (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [mg/dl] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i>										
<i>Interaktionstest^f: p = 0,0057</i>										
Ja	8.796/ 9.585	98,9 (30,5)	41,0 (35,6)	-56,0 (0,4)	8.718/ 9.518	98,8 (28,1)	96,5 (33,7)	-0,2 (0,4)	-55,8 (0,5) [-56,7, -54,9]	< 0,0001
Nein	3.850/ 4.199	95,1 (24,6)	35,9 (31,0)	-56,9 (0,6)	3.878/ 4.262	95,0 (24,6)	94,1 (30,8)	1,2 (0,6)	-58,1 (0,7) [-59,4, -56,7]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Mixed Models for Repeated Measurements und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LDL-C-Wertes wiesen alle Subgruppen, für die ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ berechnet wurde, einen gleichgerichteten Effekt auf. In allen Subgruppenanalysen war außerdem ein Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT zu beobachten. Weiterhin erfolgte die Randomisierung nicht stratifiziert nach den genannten Subgruppenmerkmalen (außer geografische Region und LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung), wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes

Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Wo. 48	Wo. 96	Wo. 120
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,0033	0,3814	0,0881
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien- Pazifik,	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0033
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht- kaukasisch	$< 0,0001$	0,2686	0,0280
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,5204	0,2637	0,8239
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	$\leq Q1$; $> Q1$ und \geq Median; $> Median$ und $\leq Q3$, $> Q3$	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	$< Median$, $\geq Median$	0,0007	0,0030	0,0404
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,0004	$< 0,0001$	0,0005
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studien- beginn	Ja, nein	$< 0,0001$	0,0155	0,0255
<p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>				

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes ergab sich für die Subgruppen Geschlecht, Alter, geografische Region, ethnische Herkunft, LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn, LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung, PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn, vorheriger Myokardinfarkt und ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn ein Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes. Die Detailergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Männlich	9.593/ 10.397	96,3 (27,3)	36,2 (31,2)	-62,0 (0,4)	9.542/ 10.398	96,3 (25,5)	94,2 (30,9)	-0,1 (0,4)	-61,9 (0,4) [-62,7; -61,1]	< 0,0001
Weiblich	3.053/ 3.387	102,2 (32,7)	49,6 (41,0)	-52,1 (0,6)	3.054/ 3.382	101,9 (31,4)	100,6 (38,0)	0,4 (0,6)	-52,4 (0,7) [-53,9; -51,0]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Männlich	8.275/ 10.397	96,3 (27,3)	39,3 (33,6)	-58,3 (0,5)	8.197/ 10.398	96,3 (25,5)	95,5 (33,4)	1,5 (0,5)	-59,8 (0,5) [-60,8; -58,8]	< 0,0001
Weiblich	2.615/ 3.387	102,2 (32,7)	53,8 (44,6)	-47,1 (0,8)	2.607/ 3.382	101,9 (31,4)	103,0 (39,9)	3,7 (0,8)	-50,8 (0,9) [-52,6; -49,0]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
Männlich	5.272/ 10.397	96,3 (27,3)	40,2 (34,8)	-57,5 (0,7)	5.250/ 10.398	96,3 (25,5)	96,2 (34,4)	2,0 (0,7)	-59,5 (0,7) [-60,8; -58,2]	< 0,0001
Weiblich	1.670/ 3.387	102,2 (32,7)	55,6 (45,4)	-45,5 (1,1)	1.668/ 3.382	101,9 (31,4)	103,4 (39,6)	4,6 (1,1)	-50,1 (1,2) [-52,4; -47,8]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt zu jedem Zeitpunkt einem ANOVA-Modell. Das Modell beinhaltet Terme für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren (via IVRS) als Kovariaten. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0033</i>										
< 65 J.	7.031/ 7.623	99,9 (32,2)	42,0 (37,0)	-57,6 (0,4)	7.016/ 7.687	100,0 (29,6)	98,9 (35,9)	1,1 (0,4)	-58,7 (0,5) [-59,6; -57,7]	< 0,0001
≥ 65 J.	5.615/ 6.161	95,1 (23,8)	36,2 (30,4)	-62,1 (0,5)	5.580/ 6.093	94,7 (23,3)	91,9 (28,1)	-1,3 (0,5)	-60,8 (0,5) [-61,9; -59,7]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt zu jedem Zeitpunkt einem ANOVA-Modell. Das Modell beinhaltet Terme für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren (via IVRS) als Kovariaten. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Europa	8.033/ 8.666	98,4 (29,5)	40,4 (35,6)	-58,4 (0,3)	7.999/ 8.669	98,6 (27,6)	95,9 (32,9)	-0,2 (0,3)	-58,1 (0,5) [-59,0; -77,2]	< 0,0001
Nordamerika	1.978/ 2.287	97,6 (29,8)	42,3 (34,0)	-62,2 (9,7)	1.972/ 2.284	96,2 (26,6)	97,4 (33,8)	-2,5 (9,7)	-59,6 (0,9) [-61,4; -57,8]	< 0,0001
Lateinamerika	838/ 913	96,3 (26,3)	37,2 (29,3)	-60,5 (1,0)	822/ 910	96,2 (25,9)	93,3 (32,0)	-0,4 (1,0)	-60,1 (1,4) [-62,9; -57,3]	< 0,0001
Asien-Pazifik	1.797/ 1.918	95,7 (25,6)	32,9 (29,8)	-65,8 (0,7)	1.803/ 1.917	95,5 (25,9)	94,5 (32,1)	0,1 (0,7)	-65,9 (1,0) [-67,8; -64,0]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Europa	7.297/ 8.666	98,4 (29,5)	43,0 (37,0)	-55,1 (0,4)	7.253/ 8.669	98,6 (27,6)	97,3 (35,1)	1,8 (0,4)	-56,9 (0,6) [-58,0; -55,8]	< 0,0001
Nordamerika	1.752/ 2.287	97,6 (29,8)	45,6 (37,5)	-54,0 (7,9)	1.725/ 2.284	96,2 (26,6)	96,9 (34,8)	1,9 (7,9)	-55,9 (1,1) [-58,1; -53,7]	< 0,0001
Lateinamerika	673/ 913	96,3 (26,3)	41,4 (35,8)	-55,9 (1,3)	678/ 910	96,2 (25,9)	96,2 (35,0)	3,3 (1,3)	-59,2 (1,8) [-62,7; -55,6]	< 0,0001
Asien-Pazifik	1.168/ 1.918	95,7 (25,6)	38,0 (37,0)	-61,3 (1,0)	1.148/ 1.917	95,5 (25,9)	98,2 (36,6)	2,5 (1,0)	-63,8 (1,4) [-66,5; -61,1]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0033</i>	
Europa	4.849/ 8.666	98,4 (29,5)	44,2 (38,9)	-54,2 (0,5)	4.828/ 8.669	98,6 (27,6)	97,8 (35,3)	2,2 (0,5)	-56,4 (0,7) [-57,7; -55,0]	< 0,0001
Nordamerika	1.189/ 2.287	97,6 (29,8)	45,1 (36,7)	-49,2 (11,3)	1.158/ 2.284	96,2 (26,6)	97,8 (36,9)	7,9 (11,3)	-57,1 (1,4) [-59,8; -54,4]	< 0,0001
Lateinamerika	196/ 913	96,3 (26,3)	40,7 (29,8)	-54,3 (2,4)	209/ 910	96,2 (25,9)	94,1 (35,4)	2,8 (2,3)	-57,1 (3,4) [-63,7; -50,5]	< 0,0001
Asien-Pazifik	708/ 1.918	95,7 (25,6)	40,5 (38,0)	-59,2 (1,3)	723/ 1.917	95,5 (25,9)	99,9 (37,8)	4,1 (1,3)	-63,3 (1,8) [-66,8; -59,8]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt zu jedem Zeitpunkt einem ANOVA-Modell. Das Modell beinhaltet Terme für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren (via IVRS) als Kovariaten. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ethnische Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Kaukasisch	10.785/ 11.748	98,1 (29,4)	40,2 (34,5)	-58,1 (0,4)	10.739/ 11.710	98,0 (27,4)	96,1 (33,0)	0,8 (0,4)	-58,9 (0,4) [-59,7; -58,1]	< 0,0001
Nicht- kaukasisch	1.861/ 2.036	95,8 (25,5)	34,9 (32,8)	-60,6 (1,1)	1.857/ 2.070	95,5 (25,4)	93,6 (31,8)	3,2 (1,1)	-63,8 (1,0) [-65,6; -61,9]	< 0,0001
<i>Wo. 120</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0280</i>										
Kaukasisch	6.313/ 11.748	98,1 (29,4)	44,0 (38,2)	-53,7 (0,7)	6.265/ 11.710	98,0 (27,4)	97,8 (35,6)	3,1 (0,7)	-56,9 (0,6) [-58,1; -55,7]	< 0,0001
Nicht- kaukasisch	629/ 2.036	95,8 (25,5)	42,9 (38,2)	-56,3 (2,0)	653/ 2.070	95,5 (25,4)	98,6 (38,3)	4,9 (1,9)	-61,2 (1,9) [-64,9; -57,5]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt zu jedem Zeitpunkt einem ANOVA-Modell. Das Modell beinhaltet Terme für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren (via IVRS) als Kovariaten. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i>										
<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	3.210/ 3.479	71,7 (6,7)	28,7 (24,4)	-61,9 (0,9)	3.209/ 3.482	71,9 (6,6)	76,4 (21,5)	4,3 (0,9)	-66,1 (0,7) [-67,5; -64,7]	< 0,0001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	3.203/ 3.492	85,7 (3,5)	33,8 (27,)	-60,6 (0,6)	3.138/ 3.394	85,7 (3,5)	86,9 (20,7)	1,5 (0,6)	-62,1 (0,7) [-63,5; -60,6]	< 0,0001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	3.139/ 3.429	99,4 (4,8)	39,0 (30,1)	-59,7 (1,2)	3.138/ 3.458	99,4 (4,8)	97,6 (24,3)	-0,6 (1,2)	-59,2 (0,7) [-60,6; -57,7]	< 0,0001
> Q3 [108,5 mg/dl]	3.094/ 3.384	135,3 (32,4)	56,8 (45,5)	-61,1 (2,5)	3.111/ 3.445	133,7 (27,4)	122,9 (40,8)	-10,1 (2,5)	-51,0 (0,7) [-52,4; -49,6]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 96									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	2.743/ 3.479	71,7 (6,7)	32,2 (29,1)	-55,9 (1,1)	2.743/ 3.482	71,9 (6,6)	77,6 (24,4)	7,0 (1,1)	-62,8 (0,9) [-64,6; -61,1]	< 0,0001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	2.760/ 3.492	85,7 (3,5)	37,5 (31,3)	-56,8 (0,8)	2.701/ 3.394	85,7 (3,5)	88,8 (24,8)	3,3 (0,8)	-60,1 (0,9) [-61,8; -58,3]	< 0,0001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	2.721/ 3.429	99,4 (4,8)	42,1 (32,7)	-56,9 (1,5)	2.682/ 3.458	99,4 (4,8)	99,9 (28,6)	1,5 (1,5)	-58,4 (0,9) [-60,2; -56,6]	< 0,0001
> Q3 [108,5 mg/dl]	2.666/ 3.384	135,3 (32,4)	59,8 (47,0)	-62,7 (3,0)	2.678/ 3.445	133,7 (27,4)	123,3 (42,4)	-13,3 (3,0)	-49,4 (0,9) [-51,2; -47,6]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>Wo. 120</i>									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	1.770/ 3.479	71,7 (6,7)	32,6 (28,8)	-55,9 (1,7)	1.774/ 3.482	71,9 (6,6)	78,4 (24,1)	7,9 (1,7)	-63,8 (1,1) [-66,0; -61,6]	< 0,0001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	1.790/ 3.492	85,7 (3,5)	38,2 (32,2)	-55,6 (1,2)	1.719/ 3.394	85,7 (3,5)	89,2 (24,1)	4,1 (1,2)	-59,6 (1,1) [-61,8; -57,4]	< 0,0001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	1.719/ 3.429	99,4 (4,8)	43,8 (34,6)	-54,3 (2,1)	1.716/ 3.458	99,4 (4,8)	99,9 (30,0)	2,3 (2,1)	-56,6 (1,1) [-58,8; -54,3]	< 0,0001
> Q3 [108,5 mg/dl]	1.663/ 3.384	135,3 (32,4)	62,1 (48,5)	-60,4 (3,5)	1.709/ 3.445	133,7 (27,4)	124,8 (43,8)	-11,6 (3,5)	-48,8 (1,1) [-51,1; -46,6]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt zu jedem Zeitpunkt einem ANOVA-Modell. Das Modell beinhaltet Terme für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren (via IVRS) als Kovariaten. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
< 85 mg/dl	4.437/ 4.813	76,4 (10,0)	30,6 (25,6)	-59,7 (0,5)	4.438/ 4.797	76,8 (10,3)	80,3 (22,6)	4,7 (0,5)	-64,4 (0,7) [-65,7; -63,1]	< 0,0001
≥ 85 mg/dl	8.207/ 8.969	109,2 (29,2)	44,2 (37,3)	-59,6 (0,3)	8.157/ 8.981	108,8 (26,8)	104,2 (34,5)	-3,5 (0,3)	-56,1 (0,4) [-57,0; -55,3]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
< 85 mg/dl	3.783/ 4.813	76,4 (10,0)	34,0 (30,2)	-55,4 (0,6)	3.780/ 4.797	76,8 (10,3)	81,7 (25,4)	6,6 (0,6)	-62,1 (0,8) [-63,7; -60,5]	< 0,0001
≥ 85 mg/dl	7.106/ 8.969	109,2 (29,2)	47,5 (39,5)	-56,0 (0,4)	7.023/ 8.981	108,8 (26,8)	105,7 (36,9)	-2,0 (0,4)	-54,0 (0,5) [-55,0; -53,0]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>	
< 85 mg/dl	2.471/ 4.813	76,4 (10,0)	34,3 (29,9)	-54,2 (0,7)	2.457/ 4.797	76,8 (10,3)	82,5 (25,2)	7,4 (0,7)	-61,6 (0,9) [-63,4; -59,9]	< 0,0001
≥ 85 mg/dl	4.470/ 8.969	109,2 (29,2)	49,1 (41,2)	-53,8 (0,5)	4.460/ 8.981	108,8 (26,8)	106,4 (38,0)	-1,9 (0,5)	-51,9 (0,6) [-53,1; -50,7]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Repeated Measures Model und beinhaltet Behandlungsgruppe, geographische Region (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0007</i>										
< Median [344 ng/ml]	802/ 951	97,3 (29,9)	44,2 (36,1)	-53,0 (1,1)	811/ 950	96,7 (27,2)	97,0 (34,5)	1,9 (1,1)	-54,8 (1,5) [-57,8, -51,8]	< 0,0001
≥ Median [344 ng/ml]	830/ 945	98,9 (30,2)	41,7 (32,6)	-58,9 (5,6)	849/ 983	96,3 (26,1)	99,4 (33,8)	2,9 (5,6)	-61,8 (1,4) [-64,6, -59,1]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0030</i>										
< Median [344 ng/ml]	704/ 951	97,3 (29,9)	47,0 (38,3)	-49,2 (1,2)	706/ 950	96,7 (27,2)	96,4 (33,5)	1,8 (1,2)	-51,1 (1,7) [-54,4, -47,7]	< 0,0001
≥ Median [344 ng/ml]	734/ 945	98,9 (30,2)	46,4 (38,8)	-54,1 (5,6)	741/ 983	96,3 (26,1)	99,3 (33,8)	4,0 (5,6)	-58,2 (1,7) [-61,5, -54,8]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0404</i>	
< Median [344 ng/ml]	481/ 951	97,3 (29,9)	47,1 (37,1)	-49,6 (1,3)	457/ 950	96,7 (27,2)	97,0 (36,7)	2,2 (1,4)	-51,8 (1,9) [-55,6, -48,0]	< 0,0001
≥ Median [344 ng/ml]	506/ 945	98,9 (30,2)	44,5 (38,3)	-53,2 (5,7)	532/ 983	96,3 (26,1)	99,9 (37,2)	4,4 (5,7)	-57,6 (2,1) [-61,6, -53,5]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Repeated Measures Model und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWd (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0004</i>										
Nein	2.404/ 2.655	97,2 (27,9)	41,3 (37,3)	-56,4 (0,7)	2.347/ 2.589	98,4 (28,2)	96,0 (34,2)	0,0 (0,7)	-56,4 (0,9) [-58,2; -54,6]	< 0,0001
< 1 J.	2.585/ 2.821	94,7 (25,0)	37,8 (30,1)	-59,4 (0,6)	2.639/ 2.890	95,2 (25,0)	95,7 (32,5)	2,1 (0,6)	-61,5 (0,8) [-63,0; -59,9]	< 0,0001
1 bis < 2 J.	1.181/ 1.288	97,5 (27,7)	39,7 (33,7)	-58,2 (0,9)	1.288/ 1.403	95,9 (24,1)	94,5 (30,0)	-0,3 (0,9)	-57,9 (1,2) [-60,2; -55,6]	< 0,0001
≥ 2 J.	6.476/ 7.020	99,2 (30,7)	39,3 (34,8)	-60,1 (0,4)	6.322/ 6.898	98,7 (28,1)	96,0 (33,0)	-0,9 (0,4)	-59,3 (0,5) [-60,2; -58,3]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Nein	2.031/ 2.655	97,2 (27,9)	45,4 (39,6)	-51,7 (0,8)	1.968/ 2.589	98,4 (28,2)	97,3 (37,4)	1,6 (0,9)	-53,4 (1,1) [-55,5; -51,2]	< 0,0001
< 1 J.	2.271/ 2.821	94,7 (25,0)	41,5 (36,2)	-55,4 (0,7)	2.309/ 2.890	95,2 (25,0)	98,3 (35,6)	5,0 (0,7)	-60,3 (1,0) [-62,3; -58,4]	< 0,0001
1 bis < 2 J.	1.012/ 1.288	97,5 (27,7)	41,6 (35,0)	-55,7 (1,1)	1.085/ 1.403	95,9 (24,1)	96,6 (34,8)	1,7 (1,1)	-57,3 (1,5) [-60,2; -54,5]	< 0,0001
≥ 2 J.	5.576/ 7.020	99,2 (30,7)	42,5 (36,9)	-56,4 (0,4)	5.443/ 6.898	98,7 (28,1)	97,0 (34,3)	0,2 (0,4)	-56,6 (0,6) [-57,7; -55,4]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWd (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0005</i>	
Nein	1.240/ 2.655	97,2 (27,9)	46,6 (39,6)	-50,0 (0,9)	1.195/ 2.589	98,4 (28,2)	97,8 (36,1)	2,4 (1,0)	-52,5 (1,3) [-55,0; -50,0]	< 0,0001
< 1 J.	1.535/ 2.821	94,7 (25,0)	43,2 (39,0)	-53,3 (0,9)	1.568/ 2.890	95,2 (25,0)	99,8 (36,9)	6,1 (0,9)	-59,3 (1,2) [-61,6; -57,1]	< 0,0001
1 bis < 2 J.	701/ 1.288	97,5 (27,7)	43,1 (37,2)	-53,5 (1,2)	749/ 1.403	95,9 (24,1)	96,4 (33,5)	1,2 (1,1)	-54,7 (1,6) [-57,8; -51,6]	< 0,0001
≥ 2 J.	3.466/ 7.020	99,2 (30,7)	43,4 (37,5)	-54,7 (0,5)	3.406/ 6.898	98,7 (28,1)	97,4 (35,8)	0,1 (0,5)	-54,8 (0,7) [-56,2; -53,5]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Repeated Measures Model und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
<i>FOURIER – FAS-Population^e</i>										
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^f: p < 0,0001</i>										
Ja	8.796/ 9.585	98,9 (30,5)	41,0 (35,6)	-58,5 (0,4)	8.718/ 9.518	98,8 (28,1)	96,5 (33,7)	-0,3 (0,4)	-58,2 (0,4) [-59,1; -57,4]	< 0,0001
Nein	3.850/ 4.199	95,1 (24,6)	35,9 (31,0)	-61,4 (0,5)	3.878/ 4.262	95,0 (24,6)	94,1 (30,8)	1,4 (0,5)	-62,8 (0,7) [-64,1; -61,5]	< 0,0001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^f: p = 0,0155</i>										
Ja	7.813/ 9.585	98,9 (30,5)	43,9 (38,0)	-54,8 (0,5)	7.691/ 9.518	98,8 (28,1)	98,1 (36,3)	2,2 (0,5)	-57,0 (0,5) [-58,0; -55,9]	< 0,0001
Nein	3.077/ 4.199	95,1 (24,6)	40,1 (34,4)	-57,1 (0,7)	3.114/ 4.262	95,0 (24,6)	95,2 (32,3)	2,3 (0,7)	-59,4 (0,8) [-61,1; -57,7]	< 0,0001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)				Placebo + LLT (N = 13.780)				Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Wert zu Studien- beginn [mg/dl] MW (SD)	Wert zu Woche x [mg/dl] MW (SD)	Mittlere Veränderung [%] LSM ^c (SE)	MWD ^d (SE) [95 %-KI]	p-Wert
Wo. 120									<i>Interaktionstest^f: p = 0,0255</i>	
Ja	5.132/ 9.585	98,9 (30,5)	45,1 (39,8)	-53,5 (0,7)	5.064/ 9.518	98,8 (28,1)	98,7 (37,0)	3,0 (0,7)	-56,5 (0,7) [-57,8; -55,2]	< 0,0001
Nein	1.810/ 4.199	95,1 (24,6)	40,6 (33,0)	-55,9 (1,1)	1.854/ 4.262	95,0 (24,6)	95,7 (32,4)	3,5 (1,1)	-59,4 (1,1) [-61,6; -57,2]	< 0,0001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der Least Square Mean jeder Subgruppe entstammt einem Repeated Measures Model und beinhaltet Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate. d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Placebo als Referenzwert. e: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Mixed Model for Repeated Measurements. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>										

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zeigten alle Subgruppen, für die ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ berechnet wurde, einen gleichgerichteten Effekt zum Gesamtergebnis. In allen Subgruppenanalysen war außerdem ein Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT zu beobachten. Weiterhin erfolgte die Randomisierung nicht stratifiziert nach den genannten Subgruppenmerkmalen (außer geografische Region und LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung), wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl

Tabelle 4-83: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Reduktion des LDL-C-Wertes < 70 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Wo. 48	Wo. 96	Wo. 120
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	$< 0,001$	0,011	0,693
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,146	0,365	0,766
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien- Pazifik	$< 0,001$	0,003	$< 0,001$
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht- kaukasisch	0,415	$< 0,001$	0,123
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,852	0,310	0,226
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	$\leq Q1$; $> Q1$ und \geq Median; $>$ Median und $\leq Q3$, $> Q3$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	$<$ Median, \geq Median	0,002	0,003	0,036
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,004	$< 0,001$	0,002
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,070	0,029	0,283
<p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>				

Für den Endpunkt Reduktion des LDL-C-Wertes < 70 mg/dl ergab der Interaktionstest Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht, geografische Region, ethnische Herkunft, LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn, LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl), PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn und vorheriger Myokardinfarkt. Im Folgenden werden für diese Subgruppen die detaillierten Ergebnisse berichtet.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Männlich	9.593/ 10.397	8.537 (89,0)	9.542/ 10.398	1.645 (17,2)	38,81 (0,04) [35,71; 42,17]	5,16 (0,02) [4,94; 5,40]	-71,8 (0,5) [-72,7; -70,8]	< 0,001
Weiblich	3.053/ 3.387	2.406 (78,8)	3.054/ 3.382	456 (14,9)	21,19 (0,07) [18,57; 24,18]	5,28 (0,04) [4,84; 5,76]	-63,9 (1,0) [-65,8; -62,0]	< 0,001
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Männlich	8.275/ 10.397	7.133 (86,2)	8.198/ 10.398	1.528 (18,6)	27,27 (0,04) [25,08; 29,64]	4,62 (0,02) [4,42; 4,84]	-67,6 (0,6) [-68,7; -66,4]	< 0,001
Weiblich	2.615/ 3.387	1.962 (75,0)	2.607/ 3.382	391 (15,0)	17,03 (0,07) [14,81; 19,57]	5,00 (0,05) [4,55; 5,50]	-60,0 (1,1) [-62,2; -57,9]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
Wo. 48					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Europa	8.033/ 8.666	6.849 (85,3)	7.999/ 8.669	1.304 (16,3)	29,70 (0,04) [27,26; 32,35]	5,23 (0,03) [4,97; 5,50]	-69,0 (0,6) [-70,1; -67,8]	< 0,001
Nordamerika	1.978/ 2.287	1.701 (86,0)	1.972/ 2.284	311 (15,8)	32,80 (0,09) [27,52; 39,09]	5,45 (0,05) [4,92; 6,05]	-70,2 (1,1) [-72,4; -68,0]	< 0,001
Lateinamerika	838/ 913	753 (89,9)	822/ 910	180 (21,9)	31,60 (0,14) [23,91; 41,75]	4,10 (0,07) [3,60; 4,68]	-68,0 (1,8) [-71,4; -64,5]	< 0,001
Asien-Pazifik	1.797/ 1.918	1.640 (91,3)	1.803/ 1.917	306 (17,0)	51,10 (0,10) [41,64; 62,71]	5,38 (0,05) [4,85; 5,96]	-74,3 (1,1) [-76,5; -72,1]	< 0,001
Wo. 96					<i>Interaktionstest^e: p = 0,003</i>			
Europa	7.297/ 8.666	6.051 (82,9)	7.254/ 8.669	1.294 (17,8)	22,36 (0,04) [20,53; 24,36]	4,65 (0,03) [4,42; 4,89]	-65,1 (0,6) [-66,3; -63,9]	< 0,001
Nordamerika	1.752/ 2.287	1.445 (82,5)	1.725/ 2.284	296 (17,2)	22,72 (0,09) [19,06; 27,08]	4,81 (0,05) [4,32; 5,34]	-65,3 (1,3) [-67,8; -62,8]	< 0,001
Lateinamerika	673/ 913	578 (85,9)	678/ 910	147 (21,7)	21,98 (0,14) [16,55; 29,19]	3,96 (0,07) [3,42; 4,59]	-64,2 (2,1) [-68,3; -60,1]	< 0,001
Asien-Pazifik	1.168/ 1.918	1.021 (87,4)	1.148/ 1.917	182 (15,9)	36,86 (0,12) [29,16; 46,61]	5,51 (0,07) [4,82; 6,31]	-71,6 (1,5) [-74,4; -68,7]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Europa	4.849/ 8.666	3.998 (82,4)	4.828/ 8.669	833 (17,3)	22,53 (0,05) [20,28; 25,02]	4,78 (0,03) [4,49; 5,09]	-65,2 (0,8) [-66,7; -63,7]	< 0,001
Nordamerika	1.189/ 2.287	986 (82,9)	1.158/ 2.284	205 (17,7)	22,57 (0,11) [18,23; 27,95]	4,68 (0,06) [4,13; 5,32]	-65,2 (1,6) [-68,3; -62,2]	< 0,001
Lateinamerika	196/ 913	164 (83,7)	209/ 910	52 (24,9)	15,47 (0,25) [9,46; 25,30]	3,36 (0,12) [2,64; 4,29]	-58,8 (4,0) [-66,6; -51,0]	< 0,001
Asien-Pazifik	708/ 1.918	601 (84,9)	723/ 1.917	99 (13,7)	35,40 (0,15) [26,35; 47,57]	6,20 (0,09) [5,15; 7,46]	-71,2 (1,9) [-74,8; -67,6]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe ethnische Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Kaukasisch	9.714/ 11.748	8.095 (83,3)	9.644/ 11.710	1.697 (17,6)	23,41 (0,04) [21,72; 25,23]	4,74 (0,02) [4,53; 4,95]	-65,7 (0,5) [-66,8; -64,7]	< 0,001
Nicht-kaukasisch	1.176/ 2.036	1.000 (85,0)	1.161/ 2.070	222 (19,1)	24,03 (0,11) [19,35; 29,85]	4,45 (0,06) [3,94; 5,02]	-65,9 (1,6) [-69,0; -62,9]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>								
<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>								
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	3.210/ 3.479	2.993 (93,2)	3.209/ 3.482	1.231 (38,4)	22,16 (0,08) [18,98; 25,88]	2,43 (0,02) [2,32; 2,54]	-54,9 (1,0) [-56,8; -53,0]	< 0,001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	3.203/ 3.492	2.889 (90,2)	3.138/ 3.394	465 (14,8)	52,89 (0,08) [45,41; 61,60]	6,09 (0,04) [5,59; 6,62]	-75,4 (0,8) [-77,0; -73,8]	< 0,001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	3.139/ 3.429	2.754 (87,7)	3.138/ 3.458	256 (8,2)	80,53 (0,08) [68,18; 95,11]	10,75 (0,06) [9,56; 12,10]	-79,6 (0,8) [-81,1; -78,1]	< 0,001
> Q3 [108,5 mg/dl]	3.094/ 3.384	2.307 (74,6)	3.111/ 3.445	149 (4,8)	58,27 (0,09) [48,51; 70,00]	15,57 (0,08) [13,29; 18,23]	-69,8 (0,9) [-71,5; -68,1]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
Wo. 96					Interaktionstest ^e : p = 0,003			
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	2.743/ 3.479	2.474 (90,2)	2.743/ 3.482	1.083 (39,5)	14,10 (0,08) [12,17, 16,33]	2,28 (0,02) [2,18; 2,40]	-50,7 (1,1) [-52,9; -48,6]	< 0,001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	2.760/ 3.492	2.404 (87,1)	2.701/ 3.394	442 (16,4)	34,51 (0,08) [29,68; 40,14]	5,32 (0,04) [4,88; 5,80]	-70,7 (1,0) [-72,6; -68,9]	< 0,001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 g/dl]	2.721/ 3.429	2.308 (84,8)	2.682/ 3.458	243 (9,1)	56,09 (0,09) [47,40; 66,38]	9,36 (0,06) [8,30; 10,57]	-75,8 (0,9) [-77,5; -74,0]	< 0,001
> Q3 [108,5 mg/dl]	2.666/ 3.384	1.909 (71,6)	2.678/ 3.445	151 (5,6)	42,20 (0,09) [35,09; 50,75]	12,70 (0,08) [10,86; 14,85]	-66,0 (1,0) [-67,9; -64,0]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	1.770/ 3.479	1.611 (91,0)	1.774/ 3.482	675 (38,0)	16,50 (0,10) [13,66; 19,93]	2,39 (0,03) [2,25; 2,54]	-53,0 (1,3) [-55,6; -50,3]	< 0,001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	1.790/ 3.492	1.547 (86,4)	1.719/ 3.394	261 (15,2)	35,56 (0,10) [29,44; 42,95]	5,69 (0,06) [5,08; 6,37]	-71,2 (1,2) [-73,6; -68,9]	< 0,001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	1.719/ 3.429	1.423 (82,8)	1.716/ 3.458	159 (9,3)	47,08 (0,10) [38,32; 57,83]	8,93 (0,08) [7,69; 10,38]	-73,5 (1,1) [-75,8; -71,3]	< 0,001
> Q3 [108,5 mg/dl]	1.663/ 3.384	1.168 (70,2)	1.709/ 3.445	94 (5,5)	40,54 (0,12) [32,11; 51,18]	12,77 (0,10) [10,47; 15,58]	-64,7 (1,2) [-67,2; -62,3]	< 0,001

a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x.
 b: Alle randomisierten Patienten.
 c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten.
 d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
 e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
< 85 mg/dl	4.437/ 4.813	4.087 (92,1)	4.438/ 4.797	1.359 (30,6)	26,46 (0,06) [23,31; 30,02]	3,01 (0,02) [2,88; 3,15]	-61,5 (0,8) [-63,1; -59,9]	< 0,001
≥ 85 mg/dl	8.207/ 8.969	6.854 (83,5)	8.157/ 8.981	742 (9,1)	50,62 (0,05) [46,02; 55,69]	9,18 (0,04) [8,57; 9,84]	-74,4 (0,5) [-75,4; -73,4]	< 0,001
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p = 0,003</i>			
< 85 mg/dl	3.783/ 4.813	3.369 (89,1)	3.780/ 4.797	1.202 (31,8)	17,45 (0,06) [15,43; 19,74]	2,80 (0,02) [2,67; 2,94]	-57,3 (0,9) [-59,0; -55,5]	< 0,001
≥ 85 mg/dl	7.106/ 8.969	5.725 (80,6)	7.023/ 8.981	717 (10,2)	36,46 (0,05) [33,09; 40,18]	7,89 (0,04) [7,36; 8,47]	-70,4 (0,6) [-71,5; -69,2]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
< 85 mg/dl	2.471/ 4.813	2.202 (89,1)	2.457/ 4.797	758 (30,9)	18,35 (0,08) [15,75; 21,38]	2,89 (0,03) [2,72; 3,07]	-58,3 (1,1) [-60,5; -56,1]	< 0,001
≥ 85 mg/dl	4.470/ 8.969	3.546 (79,3)	4.460/ 8.981	431 (9,7)	35,87 (0,06) [31,73; 40,57]	8,21 (0,05) [7,50; 8,99]	-69,7 (0,8) [-71,1; -68,2]	< 0,001

a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x.
 b: Alle randomisierten Patienten.
 c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten.
 d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
 e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,002</i>			
< Median [344 ng/ml]	802/ 951	681 (84,9)	811/ 950	143 (17,6)	26,29 (0,13) [20,18; 34,25]	4,82 (0,08) [4,14, 5,60]	-67,3 (1,8) [-70,9; -63,7]	< 0,001
≥ Median [344 ng/ml]	830/ 945	717 (86,4)	849/ 983	113 (13,3)	41,33 (0,14) [31,23; 54,70]	6,49 (0,09) [5,46; 7,72]	-73,1 (1,7) [-76,3; -69,8]	< 0,001
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p = 0,003</i>			
< Median [344 ng/ml]	704/ 951	576 (81,8)	706/ 950	130 (18,4)	19,94 (0,14) [15,22; 26,11]	4,44 (0,08) [3,79; 5,21]	-63,4 (2,1) [-67,4; -59,4]	< 0,001
≥ Median [344 ng/ml]	734/ 945	597 (81,3)	741/ 983	94 (12,7)	29,99 (0,15) [22,55; 39,89]	6,41 (0,10) [5,29, 7,77]	-68,6 (1,9) [-72,3; -64,9]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,036</i>			
< Median [344 ng/ml]	481/ 951	389 (80,9)	457/ 950	92 (20,1)	16,77 (0,16) [12,15; 23,15]	4,02 (0,10) [3,33; 4,85]	-60,7 (2,6) [-65,8; -55,7]	< 0,001
≥ Median [344 ng/ml]	506/ 945	423 (83,6)	532/ 983	77 (14,5)	30,12 (0,17) [21,50; 42,19]	5,78 (0,11) [4,68; 7,13]	-69,1 (2,2) [-73,5; -64,7]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^e: p < 0,004</i>								
Nein	2.389/ 2.639	2.038 (85,3)	2.332/ 2.574	426 (18,3)	25,98 (0,08) [22,26; 30,32]	4,67 (0,04) [4,28; 5,10]	-67,0 (1,1) [-69,2; -64,9]	< 0,001
< 1 J.	2.585/ 2.821	2.279 (88,2)	2.639/ 2.890	434 (16,4)	37,84 (0,08) [32,32; 44,30]	5,36 (0,04) [4,91; 5,85]	-71,7 (1,0) [-73,6; -69,8]	< 0,001
1 bis < 2 J.	1.181/ 1.288	1.013 (85,8)	1.288/ 1.403	203 (15,8)	32,23 (0,11) [25,82; 40,22]	5,44 (0,07) (4,79; 6,19]	-70,0 (1,4) [-72,8; -67,2]	< 0,001
≥ 2 J.	6.476/ 7.020	5.601 (86,5)	6.322/ 6.898	1.035 (16,4)	32,70 (0,05) [29,66; 36,05]	5,28 (0,03) [4,99; 5,59]	-70,1 (0,6) [-71,4; -68,9]	< 0,001
<i>Wo. 96</i> <i>Interaktionstest^e: p = 0,001</i>								
Nein	2.019/ 2.639	1.623 (80,4)	1.955/ 2.574	409 (20,9)	15,49 (0,08) [13,27; 18,08]	3,84 (0,05) [3,52; 4,20]	-59,5 (1,3) [-62,0; -57,0]	< 0,001
< 1 J.	2.271/ 2.821	1.918 (84,5)	2.309/ 2.890	367 (15,9)	28,75 (0,08) [24,52; 33,71]	5,31 (0,05) [4,83; 5,85]	-68,6 (1,1) [-70,7; -66,5]	< 0,001
1 bis < 2 J.	1.012/ 1.288	860 (85,0)	1.085/ 1.403	196 (18,1)	25,66 (0,12) [20,36; 32,35]	4,70 (0,07) [4,13; 5,35]	-66,9 (1,6) [-70,1; -63,7]	< 0,001
≥ 2 J.	5.576/ 7.020	4.683 (84,0)	5.443/ 6.898	944 (17,3)	24,98 (0,05) [22,60; 27,62]	4,84 (0,03) [4,56; 5,14]	-66,6 (0,7) [-68,0; -65,2]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,002</i>			
Nein	1.229/ 2.639	986 (80,2)	1.186/ 2.574	224 (18,9)	17,42 (0,10) [14,24; 21,33]	4,25 (0,06) [3,76; 4,79]	-61,3 (1,6) [-64,5; -58,2]	< 0,001
< 1 J.	1.535/ 2.821	1.290 (84,0)	1.568/ 2.890	239 (15,2)	29,28 (0,10) [24,12; 35,55]	5,51 (0,06) [4,90; 6,21]	-68,8 (1,3) [-71,4; -66,2]	< 0,001
1 bis < 2 J.	701/ 1.288	585 (83,5)	749/ 1.403	126 (16,8)	24,93 (0,14) [18,91; 32,86]	4,96 (0,08) [4,22; 5,84]	-66,6 (2,0) [-70,5; -62,8]	< 0,001
≥ 2 J.	3.466/ 7.020	2.879 (83,1)	3.406/ 6.898	598 (17,6)	23,02 (0,06) [20,32; 26,10]	4,73 (0,04) [4,39; 5,10]	-65,5 (0,9) [-67,3; -63,7]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl (Responderanalysen) für die Subgruppe hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,029</i>			
Ja	7.813/ 9.585	6.455 (82,6)	7.691/ 9.518	1.344 (17,5)	22,44 (0,04) [20,66; 24,38]	4,73 (0,03) [4,50; 4,97]	-65,1 (0,6) [-66,3; -63,9]	< 0,001
Nein	3.077/ 4.199	2.640 (85,8)	3.114/ 4.262	575 (18,5)	26,68 (0,07) [23,29; 30,56]	4,65 (0,04) [4,31; 5,01]	-67,3 (0,9) [-69,2; -65,5]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Für den Endpunkt Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl wiesen alle Subgruppen, für die ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ berechnet wurde, einen gleichgerichteten Effekt auf. In allen Subgruppenanalysen war außerdem ein Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT zu beobachten. Weiterhin erfolgte die Randomisierung nicht stratifiziert nach den genannten Subgruppenmerkmalen (außer geografische Region und LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung), wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Reduktion des LDL-C-Wertes ≥ 50 %

Tabelle 4-92: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Reduktion des LDL-C-Wertes ≥ 50 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Wo. 48	Wo. 96	Wo. 120
<i>FOURIER – FAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	$< 0,001$	$< 0,001$	0,097
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,001	$< 0,001$	0,040
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,001	0,632	0,736
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,896	0,160	0,668
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,716	0,975	0,406
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	$\leq Q1$, $> Q1$ und \leq Median, $>$ Median und $\leq Q3$, $> Q3$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	$<$ Median, \geq Median	0,026	0,985	0,816
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,122	0,003	0,362
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	$< 0,001$	0,094	0,019
a: Basierend auf einem Cox-Modell, das nach Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion adjustiert wurde. b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)				

Für den Endpunkt Reduktion des LDL-C-Wertes $\geq 50\%$ ergab der Interaktionstest Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht, Alter, geografische Region, LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn, LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl), PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn, vorheriger Myokardinfarkt und ACC/AHH hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn. Die Detailergebnisse zu diesen Subgruppen werden im Folgenden beschrieben.

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
Wo. 48					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Männlich	9.593/ 10.397	7.664 (79,9)	9.542/ 10.398	137 (1,4)	272,74 (0,09) [228,75; 325,20]	55,64 (0,08) [47,11; 65,73]	-78,5 (0,4) [-79,3; -77,6]	< 0,001
Weiblich	3.053/ 3.387	2.071 (67,8)	3.054/ 3.382	63 (2,1)	100,07 (0,13) [77,10; 129,89]	32,88 (0,13) [25,72; 42,04]	-65,8 (0,9) [-67,5; -64,0]	< 0,001
Wo. 96					<i>Interaktionstest^e: p = 0,011</i>			
Männlich	8.275/ 10.397	6.292 (76,0)	8.198/ 10.398	145 (1,8)	176,22 (0,09) [148,40; 209,25]	42,99 (0,08) [36,57; 50,54]	-74,3 (0,5) [-75,2; -73,3]	< 0,001
Weiblich	2.615/ 3.387	1.649 (63,1)	2.607/ 3.382	52 (2,0)	83,83 (0,15) [63,00; 111,56]	31,61 (0,14) [24,12; 41,44]	-61,1 (1,0) [-63,0; -59,1]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
< 65 J.	7.031/ 7.623	5.222 (74,3)	7.016/ 7.687	124 (1,8)	160,44 (0,09) [133,28; 193,14]	42,02 (0,09) [35,28; 50,06]	-72,5 (0,5) [-73,6; -71,4]	< 0,001
≥ 65 J.	5.615/ 6.161	4.513 (80,4)	5.580/ 6.093	76 (1,4)	296,58 (0,12) [234,29; 375,43]	59,01 (0,11) [47,18; 73,80]	-79,0 (0,6) [-80,1; -77,9]	< 0,001
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p = 0,001</i>			
< 65 J.	6.038/ 7.623	4.239 (70,2)	5.993/ 7.687	125 (2,1)	110,55 (0,09) [91,84; 133,09]	33,66 (0,09) [28,28; 40,07]	-68,1 (0,6) [-69,3; -66,9]	< 0,001
≥ 65 J.	4.852/ 6.161	3.702 (76,3)	4.812/ 6.093	72 (1,5)	211,92 (0,12) [166,38; 269,94]	50,99 (0,12) [40,52; 64,17]	-74,8 (0,6) [-76,0; -73,6]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p = 0,040</i>			
< 65 J.	3.824/ 7.623	2.623 (68,6)	3.845/ 7.687	81 (2,1)	101,44 (0,12) [80,57; 127,73]	32,56 (0,11) [26,22; 40,43]	-66,5 (0,8) [-68,0; -64,9]	< 0,001
≥ 65 J.	3.118/ 6.161	2.346 (75,2)	3.073/ 6.093	52 (1,7)	176,55 (0,15) [132,64; 234,98]	44,46 (0,14) [33,93; 58,26]	-73,5 (0,8) [-75,1; -72,0]	< 0,001

a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x.
 b: Alle randomisierten Patienten.
 c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten.
 d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.
 e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle:(Amgen Inc. 2017a)

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
Wo. 48					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
Europa	8.033/ 8.666	6.100 (75,9)	7.999/ 8.669	143 (1,8)	173,37 (0,09) [145,81; 206,13]	42,48 (0,08) [36,09; 49,99]	-74,1 (0,5) [-75,1; -73,2]	< 0,001
Nordamerika	1.978/ 2.287	1.481 (74,9)	1.972/ 2.284	15 (0,8)	388,48 (0,26) [231,45; 652,05]	98,43 (0,26) [59,42; 163,07]	-74,1 (1,0) [-76,1; -72,2]	< 0,001
Lateinamerika	838/ 913	649 (77,4)	822/ 910	18 (2,2)	153,38 (0,25) [93,55; 251,47]	35,37 (0,23) [22,36; 55,93]	-75,3 (1,5) [-78,3; -72,3]	< 0,001
Asien-Pazifik	1.797/ 1.918	1.505 (83,8)	1.803/ 1.917	24 (1,3)	382,04 (0,22) [250,56; 582,50]	62,92 (0,20) [42,26; 93,67]	-82,4 (0,9) [-84,2; -80,6]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	3.210/ 3.479	2.417 (75,3)	3.209/ 3.482	9 (0,3)	1.082,87 (0,34) [560,30; 2.092,80]	268,47 (0,33) [139,78; 515,66]	-75,0 (0,8) [-76,5; -73,5]	< 0,001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	3.203/ 3.492	2.514 (78,5)	3.138/ 3.394	19 (0,6)	598,97 (0,23) [378,57; 947,70]	129,63 (0,23) [82,77; 203,03]	-77,9 (0,7) [-79,3; -76,4]	< 0,001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	3.139/ 3.429	2.500 (79,6)	3.138/ 3.458	35 (1,1)	346,83 (0,18) [245,81; 489,37]	71,41 (0,17) [51,34; 99,31]	-78,5 (0,7) [-80,0; -77,1]	< 0,001
> Q3 [108,5 mg/dl]	3.094/ 3.384	2.304 (74,5)	3.111/ 3.445	137 (4,4)	63,31 (0,10) [52,39; 76,51]	16,91 (0,08) [14,34; 19,94]	-70,1 (0,9) [-71,8; -68,4]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	2.743/ 3.479	1.950 (71,1)	2.743/ 3.482	17 (0,6)	394,31 (0,25) [243,03; 639,75]	114,71 (0,24) [71,37; 184,35]	-70,5 (0,9) [-72,2; -68,7]	< 0,001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	2.760/ 3.492	2.039 (73,9)	2.701/ 3.394	16 (0,6)	474,57 (0,25) [288,21; 781,45]	124,71 (0,25) [76,48; 203,38]	-73,3 (0,8) [-74,9; -71,6]	< 0,001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	3.429/ 2.721	2.042 (75,0)	2.682/ 3.458	31 (1,2)	257,16 (0,19) [178,60; 370,28]	64,93 (0,18) [45,72; 92,20]	-73,9 (0,9) [-75,6; -72,2]	< 0,001
> Q3 [108,5 mg/dl]	2.666/ 3.384	1.910 (71,6)	2.678/ 3.445	133 (5,0)	48,34 (0,10) [39,83; 58,67]	14,43 (0,09) [12,20; 17,05]	-66,7 (1,0) [-68,6; -64,8]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Woche 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	1.770/ 3.479	1.258 (71,1)	1.774/ 3.482	6 (0,3)	723,85 (0,41) [322,66; 1.623,88]	210,14 (0,41) [94,48; 467,37]	-70,7 (1,1) [-72,9; -68,6]	< 0,001
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	1.790/ 3.492	1.295 (72,3)	1.719/ 3.394	7 (0,4)	639,79 (0,38) [302,38; 1.353,73]	177,66 (0,38) [84,78; 372,31]	-71,9 (1,1) [-74,0; -69,8]	< 0,001
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	1.719/ 3.429	1.268 (73,8)	1.716/ 3.458	35 (2,0)	135,03 (0,18) [95,01; 191,92]	36,17 (0,17) [26,02; 50,26]	-71,7 (1,1) [-73,9; -69,5]	< 0,001
> Q3 [108,5 mg/dl]	1.663/ 3.384	1.148 (69,0)	1.709/ 3.445	85 (5,0)	42,59 (0,12) [33,45; 54,23]	13,88 (0,11) [11,25; 17,12]	-64,1 (1,2) [-66,5; -61,6]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf ≥ 50 % (Responderanalysen) für die Subgruppe LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
< 85 mg/dl	4.437/ 4.813	3.378 (76,1)	4.438/ 4.797	24 (0,5)	586,65 (0,21) [390,48; 881,38]	140,78 (0,20) [94,43; 209,88]	-75,6 (0,6) [-76,9; -74,3]	< 0,001
≥ 85 mg/dl	8.207/ 8.969	6.355 (77,4)	8.157/ 8.981	176 (2,2)	155,60 (0,08) [132,85; 182,25]	35,89 (0,07) [30,99; 41,55]	-75,3 (0,5) [-76,2; -74,3]	< 0,001
<i>Wo. 96</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
< 85 mg/dl	3.783/ 4.813	2.723 (72,0)	3.780/ 4.797	28 (0,7)	343,96 (0,19) [235,61; 502,15]	97,17 (0,19) [67,15; 140,62]	-71,2 (0,7) [-72,7; -69,8]	< 0,001
≥ 85 mg/dl	7.106/ 8.969	5.217 (73,4)	7.023/ 8.981	169 (2,4)	111,98 (0,08) [95,29; 131,59]	30,51 (0,08) [26,27; 35,43]	-71,0 (0,6) [-72,1; -69,9]	< 0,001

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

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Wo. 120</i>					<i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>			
< 85 mg/dl	2.471/ 4.813	1.755 (71,0)	2.457/ 4.797	12 (0,5)	499,41 (0,29) [281,36; 886,45]	145,42 (0,29) [82,65; 255,85]	-70,5 (0,9) [-72,3; -68,7]	< 0,001
≥ 85 mg/dl	4.470/ 8.969	3.214 (71,9)	4.460/ 8.981	121 (2,7)	91,75 (0,10) [75,72; 111,18]	26,50 (0,09) [22,21; 31,62]	-69,2 (0,7) [-70,6; -67,8]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i>					<i>Interaktionstest^e: p = 0,026</i>			
< Median [344 ng/ml]	802/ 951	570 (71,1)	811/ 950	10 (1,2)	196,79 (0,33) [103,55; 373,98]	57,64 (0,32) [31,08; 106,88]	-69,8 (1,6) [-73,1; -66,6]	< 0,001
\geq Median [344 ng/ml]	830/ 945	638 (76,9)	849/ 983	4 (0,5)	701,95 (0,51) [259,41; 1.899,42]	163,15 (0,50) [61,33; 434,01]	-76,4 (1,5) [-79,3; -73,5]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe vorheriger Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
Wo. 96					<i>Interaktionstest^e: p = 0,002</i>			
Nein	2.019/ 2.639	1.403 (69,5)	1.955/ 2.574	50 (2,6)	86,76 (0,15) [64,51; 116,69]	27,17 (0,14) [20,64; 35,78]	-66,9 (1,1) [-69,1; -64,8]	< 0,001
< 1 J.	2.271/ 2.821	1.669 (73,5)	2.309/ 2.890	37 (1,6)	170,24 (0,17) [121,42; 238,69]	45,86 (0,16) [33,28; 63,20]	-71,9 (1,0) [-73,8; -70,0]	< 0,001
1 bis < 2 J.	1.012/ 1.288	746 (73,7)	1.085/ 1.403	17 (1,6)	176,19 (0,25) [106,95; 290,24]	47,05 (0,24) [29,32; 75,51]	-72,1 (1,4) [-75,0; -69,3]	< 0,001
≥ 2 J.	5.576/ 7.020	4.114 (73,8)	5.443/ 6.898	93 (1,7)	161,88 (0,11) [130,76; 200,41]	43,18 (0,10) [35,28; 52,85]	-72,1 (0,6) [-73,3; -70,9]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ (Responderanalysen) für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT (N = 13.784)		Placebo + LLT (N = 13.780)		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten n ^a /N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>FOURIER – FAS-Population^d</i>								
<i>Wo. 48</i> <i>Interaktionstest^e: p < 0,001</i>								
Ja	8.796/ 9.585	6.670 (75,8)	8.718/ 9.518	157 (1,8)	171,08 (0,08) [145,02; 201,81]	42,11 (0,08) [36,04; 49,19]	-74,0 (0,5) [-75,0; -73,1]	< 0,001
Nein	3.850/ 4.199	3.065 (79,6)	3.878/ 4.262	43 (1,1)	348,19 (0,16) [255,23; 475,03]	71,80 (0,15) [53,31; 96,69]	-78,5 (0,7) [-79,8; -77,2]	< 0,001
<i>Wo. 120</i> <i>Interaktionstest^e: p = 0,019</i>								
Ja	5.132/ 9.585	3.636 (70,8)	5.064/ 9.518	111 (2,2)	108,41 (0,10) [88,98; 132,07]	32,32 (0,09) [26,87; 38,88]	-68,7 (0,7) [-70,0; -67,4]	< 0,001
Nein	1.810/ 4.199	1.333 (73,6)	1.854/ 4.262	22 (1,2)	232,70 (0,22) [150,89; 358,86]	62,06 (0,21) [40,93; 94,11]	-72,5 (1,1) [-74,5; -70,4]	< 0,001
<p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche x. b: Alle randomisierten Patienten. c: Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das Nicht-Erreichen wurde für Patienten mit fehlenden Werten imputiert. Inzidenz und Schätzungen der Behandlungsunterschiede basieren auf beobachteten Daten ohne Imputation für fehlende Daten. d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

Für den Endpunkt Reduktion des LDL-C-Wertes auf $\geq 50\%$ zeigten alle Subgruppen, für die ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ berechnet wurde, einen gleichgerichteten Effekt. In allen Subgruppenanalysen war außerdem ein Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT zu beobachten. Weiterhin erfolgte die Randomisierung nicht stratifiziert nach den genannten Subgruppenmerkmalen (außer geografische Region und LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung), wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 Nebenwirkungen

Tabelle 4-101: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Sicherheitsendpunkte (Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE, die zum Studienabbruch führten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Gesamtrate UE	Gesamtrate SUE	UE, die zum Studienabbruch führten
<i>FOURIER – SAS-Population^b</i>				
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,139	0,914	0,093
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,608	0,233	0,749
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,524	0,530	0,616
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,179	0,173	0,731
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,773	0,094	0,061
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	$\leq Q1$, $> Q1$ und \leq Median, $>$ Median und $\leq Q3$, $> Q3$	0,586	0,984	0,049
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,252	0,219	0,053
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	$<$ Median, \geq Median	0,198	0,327	0,927
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,306	0,851	0,288

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT		
		Gesamtrate UE	Gesamtrate SUE	UE, die zum Studienabbruch führten
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studien- beginn	Ja, nein	0,421	0,732	0,414
<p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. b: SAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>				

Der Interaktionstest ergab für die Sicherheitsendpunkte einen Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn beim Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten (p-Wert = 0,049). Die Detailergebnisse zu dieser Subgruppe werden im Folgenden berichtet.

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^a
<i>FOURIER – SAS-Population^b</i>								
UE, die zum Studienabbruch führten								
<i>LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn</i>					<i>Interaktionstest^c: p = 0,049</i>			
≤ Q1 [79,5 mg/dl]	3.473	149 (4,3)	3.476	137 (3,9)	1,09 (0,12) [0,86; 1,38]	1,09 (0,12) [0,87; 1,37]	-0,3 (0,5) [-1,3; 0,6]	0,464
> Q1 [79,5 mg/dl] und ≤ Median [91,5 mg/dl]	3.488	181 (5,2)	3.390	134 (4,0)	1,33 (0,12) [1,06; 1,67]	1,31 (0,11) [1,06; 1,63]	-1,2 (0,5) [-2,2; -0,3]	0,014
> Median [91,5 mg/dl] und ≤ Q3 [108,5 mg/dl]	3.426	152 (4,4)	3.451	149 (4,3)	1,03 (0,12) [0,82; 1,30]	1,03 (0,11) [0,82; 1,28]	-0,1 (0,5) [-1,1; 0,8]	0,809
> Q3 [108,5 mg/dl]	3.382	126 (3,7)	3.438	153 (4,5)	0,83 (0,12) [0,65; 1,06]	0,84 (0,12) [0,66; 1,05]	0,7 (0,5) [-0,2; 1,7]	0,131
<p>a: Der p-Wert basiert auf dem Chi²-Test. b: SAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

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

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-103: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppe	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe					
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT					
		Hypersensitivitäts bezogene Ereignisse	UE an der Einstichstelle	Neurokognitive Ereignisse	Demyelinisationsbezogene Ereignisse	Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörung	Diabetesbezogene Ereignisse ^c
<i>FOURIER – SAS-Population^a</i>							
Geschlecht	Männlich, weiblich	0,898	0,027	0,773	0,083	0,283	0,497
Alter	< 65 J., ≥ 65 J.	0,854	0,195	0,443	0,936	0,216	0,908
Geografische Region	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik	0,797	0,641	0,094	0,277	0,889	0,193
Ethnische Herkunft	Kaukasisch, nicht-kaukasisch	0,875	0,143	0,088	0,308	0,947	0,625
Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn	Ja, nein	0,029	0,052	0,143	0,865	0,861	0,899
LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn	≤ Q1, > Q1 und ≤ Median, > Median und ≤ Q3, > Q3	0,312	0,594	0,197	0,644	0,278	0,292
LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung	< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl	0,070	0,717	0,691	0,934	0,391	0,682

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

Merkmal	Subgruppe	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe					
		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT					
		Hypersensitivitäts bezogene Ereignisse	UE an der Einstichstelle	Neurokognitive Ereignisse	Demelinationsbe- zogene Ereignisse	Transaminase- erhöhung und Leberfunktions- störung	Diabetesbezogene Ereignisse ^c
PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median	0,196	0,112	0,611	0,929	0,229	0,265
Vorheriger MI	Nein, < 1 J., 1 bis < 2 J., ≥ 2 J.	0,770	0,630	0,552	0,714	0,607	0,348
ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn	Ja, nein	0,282	0,350	0,601	0,238	0,622	0,751

a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test.
 b: SAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben.
 c: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die vor Studienbeginn keine Diabetes-Diagnose hatten. Das Ereignis beschreibt demnach eine Diabetes-Neuerkrankung.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

Für die UE an der Einstichstelle zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor Geschlecht. Darüber hinaus ergab sich für die hypersensitivitätsbezogenen Ereignisse ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn. Die Detailergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Evolocumab + LLT		Placebo + LLT		Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT			
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis n (%)	OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	p-Wert ^a
<i>FOURIER – SAS-Population^b</i>								
Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse								
<i>Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn</i> <i>Interaktionstest^c: p = 0,029</i>								
Ja	725	55 (7,6)	711	30 (4,2)	1,86 (0,23) [1,18; 2,94]	1,80 (0,22) [1,17; 2,77]	-3,4 (1,2) [-5,8; -0,9]	0,007
Nein	13.044	598 (4,6)	13.045	544 (4,2)	1,10 (0,06) [0,98; 1,24]	1,10 (0,06) [0,98; 1,23]	-0,4 (0,3) [-0,9; 0,1]	0,102
UE an der Einstichstelle								
<i>Geschlecht</i> <i>Interaktionstest^c: p = 0,027</i>								
Männlich	10.385	194 (1,9)	10.382	131 (1,3)	1,49 (0,11) [1,19; 1,86]	1,48 (0,11) [1,19; 1,84]	-0,6 (0,2) [-0,9; -0,3]	< 0,001
Weiblich	3.384	73 (2,2)	3.374	76 (2,3)	0,96 (0,17) [0,69; 1,32]	0,96 (0,16) [0,70; 1,32]	0,1 (0,4) [-0,6; 0,8]	0,790
<p>a: Der p-Wert basiert auf einem Chi²-Test. b: SAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Studienmedikation erhalten haben. c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p>								

Für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten, lag für die Subgruppenanalysen nach LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn ein Interaktions-p-Wert unter 0,05 vor. Die Effekte waren in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe $> Q1$ [79,5 mg/dl] und \leq Median [91,5 mg/dl] war Evolocumab + LLT statistisch signifikant unterlegen. In den anderen Subgruppen unterschieden sich die beiden Studiengruppen jedoch nicht signifikant voneinander. Lediglich die Ausprägung des Effekts unterschied sich zwischen diesen Subgruppen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Randomisierung der Patienten nicht stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal LDL-C (Quartile) zu Studienbeginn erfolgte, wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Für das UE hypersensitivitätsbezogene Ereignisse lag ein Beleg für eine potenzielle Interaktion der Behandlung mit der Subgruppe Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn vor. Ein weiterer Beleg für eine potenzielle Interaktion der Behandlung mit der Subgruppe Geschlecht wurde für den Endpunkt UE an der Einstichstelle identifiziert.

Für die Ergebnisse zu hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen waren die Effekte gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zwischen den Subgruppen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Randomisierung der Patienten nicht stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn erfolgte, wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Ergebnisse zu UE an der Einstichstelle waren die Effekte in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Evolocumab + LLT war bei männlichen Patienten bezüglich dieser UE statistisch signifikant unterlegen, während bei weiblichen Patienten kein signifikanter Unterschied vorlag. Außerdem war die Fallzahl in den Gruppen sehr gering. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Randomisierung der Patienten nicht stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal Geschlecht erfolgte, wodurch die Möglichkeit besteht, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Folglich sollte das vorliegende Ergebnis aus methodischen Gründen nicht weiter interpretiert werden. Es wird daher insgesamt nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

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.

Im vorliegenden Dossier wurden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einer maximal tolerierbaren diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie sowie einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die die LDL-C-Ziele nicht erreichen, bewertet. Herangezogen wurden Daten aus der Studie FOURIER, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab in Kombination mit einer individuell optimierten Statindosis ± Ezetimib vergleicht.

Die Bewertung erfolgte in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. In Tabelle 4-105 sind die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der Ergebnisse aus FOURIER

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß	p-Wert
<i>FOURIER</i>				
Mortalität^a			HR [95 %-KI]	
Gesamtmortalität	444 (3,22) / 13.784	426 (3,09) / 13.780	1,04 [0,91; 1,19]	0,5368
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	251 (1,82) / 13.784	240 (1,74) / 13.780	1,05 [0,88; 1,25]	0,6188
Morbidität			HR [95 %-KI]	
Primärer Kombinationsendpunkt ^c				
Primäranalyse	1.344 (9,75) / 13.784	1.563 (11,34) / 13.780	0,85 [0,79; 0,92]	< 0,0001
Landmark-Analyse				
Studienbeginn bis Mo. 12	729 (5,29) / 13.784	824 (5,98) / 13.780	0,88 [0,80; 0,97]	0,013
Mo. 12 bis Studienende	706 (5,21) / 13.548	866 (6,40) / 13.524	0,81 [0,73; 0,89]	< 0,001
Sekundärer Schlüsselendpunkt ^d				
Primäranalyse	816 (5,92) / 13.784	1.013 (7,35) / 13.780	0,80 [0,73; 0,88]	< 0,0001
Landmark-Analyse				
Studienbeginn bis Mo. 12	425 (3,08) / 13.784	504 (3,66) / 13.780	0,84 [0,74; 0,96]	0,008
Mo. 12 bis Studienende	431 (3,18) / 13.548	571 (4,22) / 13.524	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß	p-Wert
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt				
Tödlicher/nicht-tödlicher MI	468 (3,40) / 13.784	639 (4,64) / 13.780	0,73 [0,65; 0,82]	< 0,0001
Tödlicher MI	23 (0,17) / 13.784	27 (0,20) / 13.780	0,85 [0,49; 1,49]	0,5712
Nicht-tödlicher MI	448 (3,25) / 13.784	616 (4,47) / 13.780	0,72 [0,64; 0,82]	< 0,0001
Zeit bis zum ersten Schlaganfall				
Tödlicher/nicht-tödlicher Schlaganfall	207 (1,50) / 13.784	262 (1,90) / 13.780	0,79 [0,66; 0,95]	0,0101
Tödlicher Schlaganfall	35 (0,25) / 13.784	33 (0,24) / 13.780	1,06 [0,66; 1,71]	0,8100
Nicht-tödlicher Schlaganfall	176 (1,28) / 13.784	231 (1,68) / 13.780	0,76 [0,62; 0,92]	0,0060
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	236 (1,71) / 13.784	239 (1,73) / 13.780	0,99 [0,82; 1,18]	0,8889
Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	759 (5,51) / 13.784	965 (7,00) / 13.780	0,78 [0,71; 0,86]	< 0,0001

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert
Morbidität			MWD (SE)			
			[95 %-KI]			
Veränderung des LDL-C-Wertes						
Absolute Veränderung ^e						
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-56,0 (0,4) [-56,7; -55,2]			< 0,0001
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-53,7 (0,4) [-54,6; -52,9]			< 0,0001
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-52,2 (0,5) [-53,2; -51,2]			< 0,0001
Prozentuale Veränderung ^e						
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-59,02 (0,37) [-59,74; -58,31]			< 0,0001
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-56,76 (0,44) [-57,63; -55,90]			< 0,0001
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-55,20 (0,52) [-56,21; -54,19]			< 0,0001
Morbidität			OR (SE)	RR (SE)	ARR (SE)	
			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl						
Wo. 48	10.943 (86,5)/ 12.646	2.101 (16,7)/ 12.596	32,10 (0,04) [29,95; 34,40]	5,19 (0,02) [4,99; 5,40]	-69,9 (0,4) [-70,7; -69,0]	< 0,001
Wo. 96	9.095 (83,5)/ 10.890	1.919 (17,8)/ 10.805	23,46 (0,04) [21,86; 34,40]	4,70 (0,02) [4,51; 4,90]	-65,8 (0,5) [-66,8; -64,8]	< 0,001
Wo. 120	5.749 (82,8)/ 6.942	1.189 (17,2)/ 6.918	23,21 (0,05) [21,25; 25,36]	4,82 (0,03) [4,57; 5,08]	-65,6 (0,6) [-66,9; -64,4]	< 0,001

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert
Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 50 %						
Wo. 48	9.735 (77,0) / 12.646	200 (1,6) / 12.596	207,27 (0,07) [179,17; 239,79]	48,48 (0,07) [42,24; 55,65]	-75,4 (0,4) [-76,2; -74,6]	< 0,001
Wo. 96	7.941 (72,9) / 10.890	197 (1,8) / 10.805	145,00 (0,08) [125,16; 167,98]	40,00 (0,07) [34,81; 45,95]	-71,1 (0,4) [-72,0; 70,2]	< 0,001
Wo. 120	4.969 (71,6) / 6.942	133 (1,9) / 6.918	128,48 (0,09) [107,39; 153,72]	37,23 (0,09) [31,44; 44,09]	-69,7 (0,6) [-70,8; -68,5]	< 0,001
Nebenwirkungen			OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]	
Gesamtrate UE	10.664 (77,4) / 13.769	10.644 (77,4) / 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,01) [0,99; 1,01]	-0,1 (0,5) [-1,1; 0,9]	0,886
Gesamtrate SUE	3.410 (24,8) / 13.769	3.404 (24,7) / 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,02) [0,96; 1,04]	-0,0 (0,5) [-1,0; 1,0]	0,969
UE, die zum Studienabbruch führten	608 (4,4) / 13.769	573 (4,2) / 13.756	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,2]	0,306
UE von besonderem Interesse						
Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse	653 (4,7) / 13.769	574 (4,2) / 13.756	1,14 (0,06) [1,02; 1,28]	1,14 (0,06) [1,02; 1,27]	-0,6 (0,2) [-1,1; -0,1]	0,022
UE an der Einstichstelle	267 (1,9) / 13.769	207 (1,5) / 13.756	1,29 (0,09) [1,08; 1,55]	1,29 (0,09) [1,08; 1,54]	-0,4 (0,2) [-0,7; -0,1]	0,006
Neurokognitive Ereignisse	217 (1,6) / 13.769	202 (1,5) / 13.756	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	-0,1 (0,1) [-0,4; 0,2]	0,466
Demyelinationsbezogene Ereignisse	102 (0,7) / 13.769	143 (1,0) / 13.756	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,3 (0,1) [0,1; 0,5]	0,008
Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörung	407 (3,0) / 13.769	370 (2,7) / 13.756	1,10 (0,07) [0,96; 1,27]	1,10 (0,07) [0,96; 1,26]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,1]	0,182

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert
Diabetesbezogene Ereignisse ^f	677 (8,1) / 8.337	644 (7,7) / 8.339	1,06 (0,06) [0,94; 1,18]	1,05 (0,05) [0,95; 1,17]	-0,4 (0,4) [-1,2; 0,4]	0,342
Immunogenitätsbezogene Ereignisse ^g	77 (0,6) / 13.748	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

a: Anzahl Patienten mit Ereignis.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (entspricht jeweils 100 %).
c: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.
d: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall.
e: Prozentangabe händisch errechnet.
f: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die vor Studienbeginn keine Diabetes-Diagnose hatten. Das Ereignis beschreibt demnach eine Diabetes-Neuerkrankung.
g: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die auswertbare Laborparameter hatten. Immunogenitätsbezogene Ereignisse wurden ausschließlich für die Evolocumab + LLT-Gruppe berichtet, da aufgrund des Wirkstoffs nur in dieser Gruppe eine Antikörper-induzierte Immunreaktion zu erwarten war.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der randomisierten, placebokontrollierten Studie FOURIER zusammenfassend beschrieben.

Mortalität

Die Mortalität wurde in der FOURIER-Studie als eine von fünf Komponenten des primären bzw. eine von drei Komponenten des sekundären Endpunktes ausgewertet. Die Behandlung mit Evolocumab bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die zur Lipidsenkung auf eine individuell optimierte Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) eingestellt waren, zeigte keinen Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten.

Gesamtmortalität

Zwischen den Studienarmen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Risikos eines Todes jeglicher Ursache für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,91; 1,19]; p-Wert = 0,5368). Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Datenanalyse 444 Patienten (3,22 %) des Evolocumab + LLT-Studienarms und 426 Patienten (3,09 %) des Placebo + LLT-Studienarms verstorben.

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstarben, lag im Evolocumab + LLT-Arm bei 1,82 % (251 Ereignisse) und im Placebo + LLT-Arm bei 1,74 % (240 Ereignisse). Zwischen den Studienarmen unterschied sich das Risiko eines zum Tod führenden kardiovaskulären Ereignisses damit nicht (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,88; 1,25]; p-Wert = 0,6118). Der plötzliche Herztod, dem kein Myokardinfarkt oder Schlaganfall vorausgegangen war, war als Einzelereignis der häufigste unter den Endpunkten, die unter den kardiovaskulären Tod subsumiert wurden (Amgen Inc. 2017c). In der Evolocumab + LLT-Behandlungsgruppe waren von 251 tödlichen kardiovaskulären Ereignissen 151 Ereignisse auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen. Bei der Kontrollgruppe waren es 143 von 240 Ereignissen.

Die Gründe für das Ausbleiben eines Mortalitätseffekts durch eine Therapie mit Evolocumab + LLT sind bereits in den Abschnitten 4.1 und 4.3.1.3.1.1 ausführlich beschrieben worden und können dort nachgelesen werden.

Morbidität

Primärer Kombinationsendpunkt

Beim primären Kombinationsendpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden fünf Zielereignisse erhoben: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation. Bezogen auf diese Endpunkte zeigte sich ein Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab. Insgesamt hatten 1.344 Patienten (9,75 %) des Evolocumab + LLT-Studienarms und 1.563 Patienten des Placebo + LLT-Studienarms (11,34 %) ein Ereignis des primären Kombinationsendpunktes erfahren.

Mit einem HR von 0,85 (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,79; 0,92]; p-Wert < 0,0001) hatten Patienten, die mit Evolocumab behandelt wurden, ein um 15 % reduziertes Risiko eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunktes zu erleiden.

Die Landmark-Analysen zeigten, dass die Behandlung mit Evolocumab + LLT im 1. Jahr das Risiko, eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunktes zu erleiden, um 12 % (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p-Wert = 0,013) und nach dem 1. Jahr (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,73; 0,89]; p-Wert < 0,001) um 19 % reduzierte. Der Effekt der Evolocumab + LLT-Behandlung nahm somit über den Zeitverlauf hinweg zu.

Sekundärer Schlüsselpunkt

Der sekundäre Schlüsselpunkt beinhaltet die Zeit bis zum Eintritt des ersten Ereignisses folgender drei Komponenten: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Insgesamt erlitten 1.829 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis des sekundären Schlüsselpunktes. Davon waren 816 Patienten (5,9 %) dem Evolocumab + LLT-Studienarm und 1.013 (7,4 %) dem Placebo + LLT-Studienarm zuzuordnen. Mit einem HR von 0,80 (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,88]; p-Wert < 0,0001) betrug die durch Evolocumab + LLT hervorgerufene Reduktion des Risikos 20 %.

Durch die Landmark-Analyse konnten die Ergebnisse der Primäranalyse bestätigt werden. Das Risiko des Auftretens eines Ereignisses des sekundären Schlüsselpunktes unter Behandlung mit Evolocumab + LLT reduzierte sich im 1. Jahr um 16 % (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,74; 0,96]; p-Wert = 0,008) und im Zeitraum nach dem 1. Jahr bis zum Studienende um 25 % (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert < 0,001). Der Effekt der Evolocumab + LLT-Behandlung nahm somit, wie auch beim primären Kombinationsendpunkt, über den Zeitverlauf hinweg zu.

Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt

Beim Endpunkt Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt zeigte sich eine Überlegenheit der Therapie mit Evolocumab + LLT gegenüber der Behandlung mit Placebo + LLT. Das Risiko für das Eintreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarktes war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 27 % reduziert und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]; p-Wert < 0,0001).

Der statistisch signifikante Vorteil für Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung bestätigte sich auch bei der separaten Betrachtung des nicht-tödlichen Myokardinfarktes (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,64; 0,82]; p-Wert < 0,0001). Für Patienten, die einen tödlichen Myokardinfarkt erlitten, konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (23 Ereignisse (0,17 %) in der Interventionsgruppe und 27 Ereignisse (0,20 %) in der Kontrollgruppe) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,49; 1,49]; p-Wert = 0,5712).

Zeit bis zum ersten Schlaganfall

Im Beobachtungszeitraum erlitten 262 Patienten (1,90 %) unter der Behandlung mit Placebo + LLT einen tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall, wohingegen lediglich 207 Patienten (1,50 %) des Evolocumab + LLT-Arms ein solches Ereignis erfuhren. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) zeigte sich mit einem HR von 0,79 ([95 %-KI]: [0,66; 0,95]; p-Wert = 0,0101) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Evolocumab + LLT-Behandlung.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte auch für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,62; 0,92]; p-Wert = 0,0060). Dieser fiel ebenfalls zugunsten von Evolocumab + LLT aus. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,66; 1,72]; p-Wert = 0,8100; Evolocumab + LLT: 35 Ereignisse (0,25 %) vs. Placebo + LLT: 33 Ereignisse (0,24 %)).

Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Patienten, die im Beobachtungszeitraum wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert wurden, war mit 1,71 % (236 Ereignisse) im Evolocumab + LLT-Arm vergleichbar mit dem Anteil an Patienten im Kontrollarm, der bei 1,73 % (239 Ereignisse) lag.

Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

Das Risiko für eine koronare Revaskularisation wurde durch die Therapie mit Evolocumab + LLT um 22 % reduziert. Ermittelt wurde ein HR von 0,78 (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,71; 0,86]; p-Wert < 0,0001). Der Kurvenverlauf der kumulativen Inzidenzen des Endpunktes Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation bestätigt, dass der protektive Effekt der Evolocumab + LLT-Behandlung bereits früh einsetzte und über die Zeit deutlicher wurde.

Veränderung des LDL-C-Wertes

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LDL-C-Wertes zeigte sich ab Woche 48 eine statistisch signifikante mittlere Differenz der Veränderung zugunsten von Evolocumab + LLT (Wo. 48: MWD [95 %-KI]: -56,0 [-56,7; -55,2]; p-Wert < 0,0001). Zu jedem Zeitpunkt konnte eine deutliche Senkung des LDL-C-Wertes im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn anhand der Veränderung des mittleren LDL-C-Wertes beobachtet werden.

Im Gegensatz dazu wurde im Placebo + LLT-Studienarm zu den Erhebungszeitpunkten Woche 96 (LSM [95 %-KI]: 1,6 [0,9; 2,2]) und Woche 120 (LSM [95 %-KI]: 1,9 [1,2; 2,7]) ein Anstieg des mittleren LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn ermittelt.

Für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes wurde zu Woche 48 eine mittlere Senkung des LDL-C im Evolocumab + LLT-Arm um 59,10 % erzielt, während unter Behandlung mit Placebo + LLT nur eine Senkung um 0,08 % erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Behandlungsarmen betrug -59,02 % (Wo. 48 MWD [95 %-KI]: -59,02 [-59,74; -58,31]; p-Wert < 0,0001). Auch in den Wochen 96 und 120 war die Senkung des LDL-C-Wertes bei Patienten mit Evolocumab + LLT-Behandlung größer als bei Patienten mit Placebo + LLT-Behandlung (Wo. 96: MWD [95 %-KI]: -56,76 [-57,63; -55,90]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: MWD [95 %-KI]: -55,20 [56,21; 54,19]; p-Wert < 0,0001).

Bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine Minderung des LDL-C-Wertes unter 70 mg/dl erreichten, zeigte sich ebenfalls für alle Erhebungszeitpunkte ein Vorteil der Therapie mit Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT. Im Interventionsarm wurde für 82,8 bis 86,5 % der Patienten ein LDL-C-Wert unter 70 mg/dl berichtet, wohingegen dieser Zielwert lediglich bei 16,7 bis 17,8 % der Patienten des Kontrollarms erreicht wurde. Die Chance, einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl zu erzielen, war in Woche 48 für Patienten im Evolocumab + LLT-Arm 32-mal höher als für Patienten unter Placebo + LLT-Behandlung. Auch nach 96 und 120 Behandlungswochen war die Chance, einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl zu erreichen, unter Behandlung mit Evolocumab + LLT noch 23-fach erhöht.

Eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mehr als 50 % wurde zu allen Erhebungszeitpunkten häufiger für Patienten im Evolocumab + LLT-Arm als für Patienten des Kontrollarms beobachtet. Bereits nach 48 Wochen wiesen 77 % der Patienten des Evolocumab + LLT-Arms den Zielwert auf. Im Vergleich dazu lag der Anteil im Placebo + LLT-Arm lediglich bei 1,6 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jeweils statistisch signifikant (Wo. 48: OR [95 %-KI]: 207,27 [179,17; 239,79]; p-Wert < 0,0001; Wo. 96: OR [95 %-KI]: 145,00 [125,16; 167,98]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: OR [95 %-KI]: 128,48 [107,39; 153,72]; p-Wert < 0,0001).

Nebenwirkungen

Insgesamt erlitten 77,4 % der Patienten beider Studienarme mindestens ein UE. Somit ergab sich hinsichtlich der UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für SUE (OR [95 %-KI]: 1,00 [0,95; 1,06]; p-Wert = 0,886) sowie UE, die zum Studienabbruch führten (OR [95 %-KI]: 1,06 [0,95; 1,19]; p-Wert = 0,306), ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Studie FOURIER wurden bei Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung keine neutralisierenden Antikörper gefunden. Bei einer übergreifenden Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigt sich, dass Evolocumab + LLT zwar mit einer geringfügig höheren Anzahl an hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen und UE an der Einstichstelle einhergeht, es aber gleichzeitig zu einer niedrigeren Anzahl an demyelinationsbezogenen Ereignissen kommt als bei einer Behandlung mit Placebo + LLT.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Anhand der Subgruppenanalysen wurden keine systematischen Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts gefunden. Es konnten auch keine Belege für eine konsistente Modifikation des Behandlungseffektes über verschiedene Endpunkte hinweg festgestellt werden.

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*

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt wurde.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-106: 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

Nicht zutreffend.

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 4-107: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-108: 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 4-109: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-110: 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>	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend.

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 4-111: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-113: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.**

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-114: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 den Wirkstoff Evolocumab sollten das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die die LDL-C-Ziele nicht erreichen, bewertet werden. Dazu wurde die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase III-Studie FOURIER des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, in der 27.564 Patienten beobachtet wurden. Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die FOURIER-Studie der Evidenzstufe Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Aufgrund der sehr hohen Anzahl an Patienten, die in dieser Studie beobachtet wurden, sowie der besonders hohen methodischen Qualität der Studie, war es möglich aus den Studienergebnissen im Hinblick auf die gepowerten Endpunkte (primärer und sekundärer Endpunkt) Belege für einen Zusatznutzen zu generieren.

In der Studie FOURIER erfolgte im Interventionsarm eine Behandlung mit 140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c. Evolocumab in Kombination mit einer individuell optimierten Statindosis ggf. mit Ezetimib. Die Studie erlaubte aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, der Behandlung im Vergleichsarm, der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im AWG.

Die Studie FOURIER wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft (Anhang 4-E). Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente der Studie FOURIER (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie FOURIER als niedrig bewertet (Tabelle 4-12). Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig anzusehen war.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der FOURIER-Studie war somit insgesamt hoch und geeignet, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der relevanten Patientenpopulation zu beurteilen.

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 Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die zur Lipidsenkung auf eine maximal tolerierbare diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie eingestellt sind, erfolgte auf Grundlage der Studie FOURIER.

In Tabelle 4-115 sind die Ergebnisse und das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab auf Endpunktebene zusammengefasst.

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

Tabelle 4-115: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen	
<i>FOURIER</i>						
Mortalität^a			HR [95 %-KI]			
Gesamtmortalität	444 (3,22) / 13.784	426 (3,09) / 13.780	1,04 [0,91; 1,19]	0,5368	nicht belegt	
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	251 (1,82) / 13.784	240 (1,74) / 13.780	1,05 [0,88; 1,25]	0,6188	nicht belegt	
Morbidität			HR [95 %-KI]			
Primärer Kombinationsendpunkt ^c						
Primäranalyse	1.344 (9,75) / 13.784	1.563 (11,34) / 13.780	0,85 [0,79; 0,92]	< 0,0001	beträchtlich	
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	729 (5,29) / 13.784	824 (5,98) / 13.780	0,88 [0,80; 0,97]	0,013		
Mo. 12 bis Studienende	706 (5,21) / 13.548	866 (6,40) / 13.524	0,81 [0,73; 0,89]	< 0,001		
Sekundärer Schlüsselpunkt ^d						
Primäranalyse	816 (5,92) / 13.784	1.013 (7,35) / 13.780	0,80 [0,73; 0,88]	< 0,0001	beträchtlich	
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	425 (3,08) / 13.784	504 (3,66) / 13.780	0,84 [0,74; 0,96]	0,008		
Mo. 12 bis Studienende	431 (3,18) / 13.548	571 (4,22) / 13.524	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001		

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt					
Tödlicher/nicht-tödlicher MI	468 (3,40)/ 13.784	639 (4,64)/ 13.780	0,73 [0,65; 0,82]	< 0,0001	beträchtlich
Tödlicher MI	23 (0,17)/ 13.784	27 (0,20)/ 13.780	0,85 [0,49; 1,49]	0,5712	nicht belegt
Nicht-tödlicher MI	448 (3,25)/ 13.784	616 (4,47)/ 13.780	0,72 [0,64; 0,82]	< 0,0001	beträchtlich
Zeit bis zum ersten Schlaganfall					
Tödlicher/nicht-tödlicher Schlaganfall	207 (1,50)/ 13.784	262 (1,90)/ 13.780	0,79 [0,66; 0,95]	0,0101	beträchtlich
Tödlicher Schlaganfall	35 (0,25)/ 13.784	33 (0,24)/ 13.780	1,06 [0,66; 1,71]	0,8100	nicht belegt
Nicht-tödlicher Schlaganfall	176 (1,28)/ 13.784	231 (1,68)/ 13.780	0,76 [0,62; 0,92]	0,0060	beträchtlich
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	236 (1,71)/ 13.784	239 (1,73)/ 13.780	0,99 [0,82; 1,18]	0,8889	nicht belegt
Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	759 (5,51)/ 13.784	965 (7,00)/ 13.780	0,78 [0,71; 0,86]	< 0,0001	beträchtlich

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Morbidität			MWD (SE)				
			[95 %-KI]				
Veränderung des LDL-C-Wertes							
Absolute Veränderung ^e							
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-56,0 (0,4) [-56,7; -55,2]			< 0,0001	beträchtlich
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-53,7 (0,4) [-54,6; -52,9]			< 0,0001	
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-52,2 (0,5) [-53,2; -51,2]			< 0,0001	
Prozentuale Veränderung ^e							
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-59,02 (0,37) [-59,74; -58,31]			< 0,0001	beträchtlich
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-56,76 (0,44) [-57,63; -55,90]			< 0,0001	
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-55,20 (0,52) [-56,21; -54,19]			< 0,0001	
Morbidität			OR (SE)	RR (SE)	ARR (SE)		
			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]		
Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl							
Wo. 48	10.943 (86,5)/ 12.646	2.101 (16,7)/ 12.596	32,10 (0,04) [29,95; 34,40]	5,19 (0,02) [4,99; 5,40]	-69,9 (0,4) [-70,7; -69,0]	< 0,001	beträchtlich
Wo. 96	9.095 (83,5)/ 10.890	1.919 (17,8)/ 10.805	23,46 (0,04) [21,86; 34,40]	4,70 (0,02) [4,51; 4,90]	-65,8 (0,5) [-66,8; -64,8]	< 0,001	
Wo. 120	5.749 (82,8)/ 6.942	1.189 (17,2)/ 6.918	23,21 (0,05) [21,25; 25,36]	4,82 (0,03) [4,57; 5,08]	-65,6 (0,6) [-66,9; -64,4]	< 0,001	

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 50 %							
Wo. 48	9.735 (77,0) / 12.646	200 (1,6) / 12.596	207,27 (0,07) [179,17; 239,79]	48,48 (0,07) [42,24; 55,65]	-75,4 (0,4) [-76,2; -74,6]	< 0,001	beträchtlich
Wo. 96	7.941 (72,9) / 10.890	197 (1,8) / 10.805	145,00 (0,08) [125,16; 167,98]	40,00 (0,07) [34,81; 45,95]	-71,1 (0,4) [-72,0; 70,2]	< 0,001	
Wo. 120	4.969 (71,6) / 6.942	133 (1,9) / 6.918	128,48 (0,09) [107,39; 153,72]	37,23 (0,09) [31,44; 44,09]	-69,7 (0,6) [-70,8; -68,5]	< 0,001	
Nebenwirkungen			OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]		
Gesamtrate UE	10.664 (77,4) / 13.769	10.644 (77,4) / 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,01) [0,99; 1,01]	-0,1 (0,5) [-1,1; 0,9]	0,886	kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate SUE	3.410 (24,8) / 13.769	3.404 (24,7) / 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,02) [0,96; 1,04]	-0,0 (0,5) [-1,0; 1,0]	0,969	kein zusätzlicher Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	608 (4,4) / 13.769	573 (4,2) / 13.756	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,2]	0,306	kein zusätzlicher Schaden
UE von besonderem Interesse							
Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse	653 (4,7) / 13.769	574 (4,2) / 13.756	1,14 (0,06) [1,02; 1,28]	1,14 (0,06) [1,02; 1,27]	-0,6 (0,2) [-1,1; -0,1]	0,022	kein zusätzlicher Schaden
UE an der Einstichstelle	267 (1,9) / 13.769	207 (1,5) / 13.756	1,29 (0,09) [1,08; 1,55]	1,29 (0,09) [1,08; 1,54]	-0,4 (0,2) [-0,7; -0,1]	0,006	kein zusätzlicher Schaden
Neurokognitive Ereignisse	217 (1,6) / 13.769	202 (1,5) / 13.756	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	-0,1 (0,1) [-0,4; 0,2]	0,466	kein zusätzlicher Schaden
Demyelinationsbezogene Ereignisse	102 (0,7) / 13.769	143 (1,0) / 13.756	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,3 (0,1) [0,1; 0,5]	0,008	kein zusätzlicher Schaden

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

Endpunkte	Evolocumab + LLT n ^a (%) / N ^b	Placebo + LLT n ^a (%) / N ^b	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörung	407 (3,0) / 13.769	370 (2,7) / 13.756	1,10 (0,07) [0,96; 1,27]	1,10 (0,07) [0,96; 1,26]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,1]	0,182	kein zusätzlicher Schaden
Diabetesbezogene Ereignisse ^f	677 (8,1) / 8.337	644 (7,7) / 8.339	1,06 (0,06) [0,94; 1,18]	1,05 (0,05) [0,95; 1,17]	-0,4 (0,4) [-1,2; 0,4]	0,342	kein zusätzlicher Schaden
Immunogenitätsbezogene Ereignisse ^g	77 (0,6) / 13.748	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	kein zusätzlicher Schaden

a: Anzahl Patienten mit Ereignis.
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (entspricht jeweils 100 %).
 c: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation.
 d: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall.
 e: Prozentangabe händisch errechnet.
 f: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die vor Studienbeginn keine Diabetes-Diagnose hatten. Das Ereignis beschreibt demnach eine Diabetes-Neuerkrankung.
 g: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die auswertbare Laborparameter hatten. Immunogenitätsbezogene Ereignisse wurden ausschließlich für die Evolocumab + LLT-Gruppe berichtet, da aufgrund des Wirkstoffs nur in dieser Gruppe eine Antikörper-induzierte Immunreaktion zu erwarten war.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: (Amgen Inc. 2017c, Amgen Inc. 2017a)

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der FOURIER-Studie als Bestandteil des primären Kombinationsendpunktes und des sekundären Schlüsselendpunktes (hier nur die kardiovaskuläre Mortalität) analysiert und weiterhin mithilfe der Einzelendpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität untersucht. Mit 444 Fällen im Evolocumab + LLT-Studienarm und 426 Fällen im Placebo + LLT-Studienarm war das Risiko ein Ereignis des Endpunktes Gesamtmortalität zu erleiden für beide Studienarme gleich (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,91; 1,19]; p-Wert = 0,5368). Auch der Anteil der Patienten, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstarben, war in den Behandlungsarmen vergleichbar und lag im Evolocumab + LLT-Arm bei 1,82 % (251 Ereignisse) und im Placebo + LLT-Arm bei 1,74 % (240 Ereignisse). Zwischen den Studienarmen unterschied sich das Risiko eines zum Tod führenden kardiovaskulären Ereignisses daher ebenfalls nicht (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,88; 1,25]; p-Wert = 0,6118).

Eine Ursache für den nicht vorhandenen Effekt einer Evolocumab + LLT auf die Mortalität ist möglicherweise die generelle Verbesserung der Therapie von Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko innerhalb der letzten 10 Jahre. Bessere Versorgungsstrukturen, neue Therapien, fortgeschrittene wissenschaftliche Erkenntnisse etc. könnten als Ursache für die geringere Rate an fatalen kardiovaskulären Ereignissen fungieren. Dies spiegelt sich im Anstieg der Überlebensrate sowie im europaweiten Rückgang des Anteils kardiovaskulärer Todesfälle innerhalb der letzten 10 Jahre wider (Townsend et al. 2016) und zeigt sich auch in deutschen Daten, die eine deutliche Erhöhung der Überlebensrate nach kardiovaskulären Ereignissen belegen (Deutsche Herzstiftung 2016).

Zum anderen ist das Auffinden eines Mortalitätsunterschiedes in einer klinischen Studie von der Studienlänge und der Anzahl der tödlichen Ereignisse abhängig. Bei der FOURIER-Studie handelte es sich um eine ereignisgesteuerte Studie. Dies bedeutet, dass die Studie nach Erreichen eines Ereignisses des sekundären Schlüsselendpunktes durch insgesamt 1.630 Teilnehmer endete. Einer a priori erwarteten Ereignisrate von 2 % im Kontrollarm (entsprechend einer Studiendauer von 43 Monaten) stand eine tatsächlich beobachtete Ereignisrate von 3 % gegenüber, wodurch die Studie nach einer wesentlich kürzeren Studiendauer endete als erwartet. In der Folge lag die mittlere Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer bei 26,1 Monaten (Amgen Inc. 2017c). Zudem waren viele Todesfälle, die in die Auswertung der kardiovaskulären Endpunkte eingingen, nicht atherosklerotisch bzw. kardiovaskulär assoziiert. Dies spielt v.a. für die Auswertung des Endpunktes Gesamtmortalität eine große Rolle, der Todesereignisse umfasste, die sowohl atherosklerotischen bzw. kardiovaskulären als auch nicht-kardiovaskulären Ursprungs waren und solche, deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen war. Unter die nicht atherosklerotischen bzw. nicht-kardiovaskulären Todesursachen fielen beispielsweise Infektionen, Entzündungen, nicht-kardiovaskuläre medizinische Eingriffe, Traumata oder onkologische Erkrankungen (Amgen Inc. 2017c). Es ist nicht zu erwarten, dass die Fallzahl dieser Ereignisse durch eine lipidsenkende Therapie wie Evolocumab reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten atherosklerotischer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse waren mit 27 tödlichen Myokardinfarkten unter Placebo + LLT und 23 unter Evolocumab + LLT und mit 33 tödlichen Schlaganfällen unter Placebo + LLT gegenüber 35 unter Evolocumab + LLT sehr gering und damit nicht ausreichend um einen Unterschied bezüglich der Mortalität durch die Evolocumab + LLT-Behandlung zu zeigen. Für das Aufdecken seltener Ereignisse und somit der Darstellung eines Mortalitätsvorteils durch Evolocumab wäre also insgesamt ein längerer Zeitraum und/oder eine größere Studienpopulation erforderlich gewesen.

Auch die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich des Effekts lipidsenkender Therapien auf die Mortalität weisen in diese Richtung (Cannon et al. 2004, Cannon et al. 2015). In den Meta-Analysen der Cholesterol Treatment Trialists Collaboration aus den Jahren 2010, 2012 und 2015 wurden die Auswirkungen von Statinen auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse untersucht (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2012, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015). Insgesamt umfasste jede Meta-Analyse bis zu 27 RCTs mit über 174.000 Patienten. In allen drei Meta-Analysen wurde eine Reduktion der vaskulären, koronaren und der Gesamtmortalität festgestellt.

In der CTTC-Meta-Analyse 2010 wurden insgesamt 15.969 Todesfälle registriert von denen 9.014 (56 %) auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen waren. Der gewichtete Median des Beobachtungszeitraums lag bei ca. 5 Jahren. Die Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion lag über die Statinstudien hinweg bei 14 % und war statistisch hoch signifikant (p-Wert < 0,0001). Weiterhin zeigten sich auch eine Abnahme des relativen Risikos eines koronaren Todes von 20 % (p-Wert < 0,0001) und der Gesamtmortalität in Höhe von 10 % (p-Wert < 0,0001). Ein Unterschied zugunsten der Statintherapie hinsichtlich eines tödlichen Schlaganfalls konnte hingegen nicht gezeigt werden (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010). Die CTTC-Meta-Analyse 2012 lieferte ähnliche Ergebnisse mit einer Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion von 12 % (p-Wert < 0,0001), einer Abnahme des relativen Risikos eines koronaren Todes von 20 % (p-Wert < 0,0001) und einer Reduktion des relativen Risikos der Gesamtmortalität von 9 % (p-Wert < 0,0001). Auch hier zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der tödlichen Schlaganfälle (Citkowitz 2012). Der gewichtete Median des Beobachtungszeitraums lag auch hier bei ca. 5 Jahren. Die Ergebnisse der CTTC-Meta-Analyse 2015 bestätigten die Ergebnisse der vorherigen Meta-Analysen. Die Abnahme des relativen Risikos der vaskulären Mortalität pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion betrug 12 % (p-Wert < 0,0001), die Reduktion des relativen Risikos der Gesamtmortalität 9 % (p-Wert < 0,0001) (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015).

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse der CTTC-Meta-Analysen, dass die Darstellung eines statistisch signifikanten Effektes einer lipidsenkenden Therapie auf die Mortalität neben einer langen Beobachtungsdauer auch eine große Anzahl an Studienteilnehmer und eine große Anzahl an aufgetretenen tödlichen Ereignissen erfordert. Die mediane Beobachtungsdauer ging in den CTTC-Analysen mit ca. 5 Jahren deutlich über die Beobachtungsdauer der FOURIER-Studie von 26,1 Monaten hinaus. Dies zeigt, dass durch die Größe, Laufzeit und das Design der FOURIER-Studie kein Mortalitätseffekt einer Evolocumab + LLT-Behandlung zu erwarten gewesen wäre. Dennoch waren die Ergebnisse der FOURIER-Studie hinsichtlich der LDL-C-Senkung und der Reduktion des relativen Risikos der nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignisse sehr ähnlich zu den Ergebnissen der CTTC-Meta-Analysen (Sabatine et al. 2017a). Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass bei einer längeren Laufzeit und einer größeren Anzahl an verzeichneten fatalen Ereignissen aus klinischer Sicht auch von einer langfristigen Reduktion der Mortalität durch Evolocumab + LLT auszugehen ist.

Gesamtschau Mortalität

Für die Nutzendimension Mortalität (kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität) ist **kein Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Primärer Kombinationsendpunkt

Beim primären Kombinationsendpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden fünf Zielereignisse erhoben: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation. Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die mit Evolocumab + LLT behandelt wurden, reduzierte sich das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses des primären Kombinationsendpunktes um 15 % bei einem HR von 0,85 (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,79; 0,92]; p-Wert < 0,0001). Aus dem Kurvenverlauf der kumulativen Inzidenzen geht hervor, dass der Behandlungseffekt von Evolocumab + LLT bereits nach etwa 6 Monaten einsetzte (Abbildung 4-5). Eine zusätzliche Landmark-Analyse, unterteilt in die Studienphasen Monat 1 - 12 und Monat 12 - 48, zeigte zudem, dass das Effektausmaß über die Zeit weiter zunahm (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3)

Sekundärer Schlüsselpunkt

Im sekundären Schlüsselpunkt, der als Grundlage zur Berechnung der benötigten statistischen Power der Studie diente, wurden die drei Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall berücksichtigt. Insgesamt erlitten 1.829 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis des sekundären Schlüsselpunktes. Davon waren 816 Patienten (5,9 %) dem Evolocumab + LLT-Studienarm und 1.013 Patienten (7,4 %) dem Placebo + LLT-Studienarm zuzuordnen. Mit einem HR von 0,80 (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,88]; p-Wert < 0,0001) betrug die durch Evolocumab + LLT verursachte Reduktion des Risikos 20 %.

Einzelkomponenten des primären und des sekundären Endpunktes

Der Behandlungseffekt zugunsten von Evolocumab + LLT zeigte sich ebenfalls in Bezug auf das Risiko einen Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), einen Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) oder eine koronare Revaskularisation zu erleiden.

Das Risiko für das Eintreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarktes war durch die Behandlung mit Evolocumab + LLT im Vergleich zur Kontrollgruppe um 27 % reduziert und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]; p-Wert < 0,0001). Der Kurvenverlauf der kumulativen Inzidenzen zeigt, dass die Wirkung von Evolocumab + LLT bereits nach ca. 6 Monaten einsetzte.

Im Beobachtungszeitraum erlitten 262 Patienten (1,90 %) unter der Behandlung mit Placebo + LLT einen tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall, wohingegen lediglich 207 Patienten (1,50 %) des Evolocumab + LLT-Arms ein solches Ereignis erfuhren. Durch die Behandlung mit Evolocumab + LLT reduzierte sich das Risiko für das Eintreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls um 21 % bei einem HR von 0,79 (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p-Wert = 0,0101). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Patienten, die im Beobachtungszeitraum wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert wurden, war mit 1,71 % (236 Ereignisse) im Evolocumab + LLT-Arm vergleichbar mit dem Anteil an Patienten im Kontrollarm, der bei 1,73 % (239 Ereignisse) lag.

Durch die Behandlung mit Evolocumab + LLT konnte das Risiko für eine koronare Revaskularisation bei einem HR von 0,78 (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,71; 0,86]; p-Wert < 0,0001) um 22 % reduziert werden. Dieser Unterschied war außerdem statistisch signifikant. Die kumulativen Inzidenzen für diesen Endpunkt zeigten einen früh einsetzenden und sich im zeitlichen Verlauf verstärkenden Unterschied zugunsten von Evolocumab + LLT.

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Behandlung mit Evolocumab + LLT führte im Vergleich zu Placebo + LLT zu jedem Erhebungszeitpunkt zu einer größeren absoluten und prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes (mg/dl). Dieser Unterschied war zu jedem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikant.

Für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes (mg/dl) zeigte sich durchgängig eine statistisch signifikante mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen, auf Basis einer deutlich stärkeren Senkung des LDL-C durch Evolocumab + LLT (Wo. 48: MWD [95 %-KI]: -56,0 [-56,7; -55,2]; p-Wert < 0,0001; Wo. 96: MWD [95 %-KI]: -53,7 [-54,6; -52,9]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: MWD [95 %-KI]: -52,2 [-53,2; -51,2]; p-Wert < 0,0001).

Die mittlere LDL-C-Konzentration der Patienten unter Placebo + LLT-Behandlung lag zu den Erhebungszeitpunkten Woche 48, 96 und 120 zwischen 95,8 und 97,9 mg/dl und zeigte somit keinen Unterschied im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn, der 97,6 mg/dl betrug (Tabelle 4-41). Demzufolge konnte bei Patienten des Placebo + LLT-Studienarms, im Gegensatz zu Patienten des Evolocumab + LLT-Studienarms, zu keinem Erhebungszeitpunkt eine Senkung des LDL-C-Wertes festgestellt werden.

Für Patienten unter Evolocumab + LLT-Behandlung lag die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen 53,27 und 59,10 % im Vergleich zu -0,08 bis 1,93 % unter Placebo + LLT (Tabelle 4-41). Der Unterschied der Behandlungseffekte war über alle Erhebungszeitpunkte hinweg statistisch signifikant und die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes war für Evolocumab + LLT durchwegs größer (MWD [95 %-KI] Wo. 48: -59,02 [-59,74; -58,31]; p-Wert < 0,0001; Wo. 96: -56,76 [-57,63; -55,90]; p-Wert < 0,0001; Wo. 120: -55,20 [-56,21; -54,19]; p-Wert < 0,0001). Die Senkung des LDL-C-Wertes um 61,32 % [-61,75; -60,90] im Evolocumab + LLT-Arm, mit einem mittleren Unterschied von -56,79 % ([-57,30; -56,28]; p-Wert < 0,0001) zwischen den Behandlungsarmen, konnte sogar bereits zum ersten Messzeitpunkt in Woche 4 festgestellt werden. In einer unabhängigen Auswertung zeigte sich, dass der LDL-C-Senkungseffekt von Evolocumab + LLT über 120 Wochen stabil und dass auch über diese langanhaltende Behandlungsdauer keine Abschwächung des Effekts zu verzeichnen war (Sabatine et al. 2017c).

Für den Anteil an Patienten, die eine Minderung des LDL-C-Wertes unter 70 mg/dl erzielten, oder die eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 % erreichten, zeigte sich ebenfalls ein Vorteil der Therapie mit Evolocumab + LLT gegenüber der Behandlung mit Placebo + LLT. In Woche 48 war die Chance, einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl zu erzielen, für Patienten im Evolocumab + LLT-Arm 32-mal höher als für Patienten unter Placebo + LLT-Behandlung. Die Chance eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 % zu erreichen war im Evolocumab + LLT-Arm sogar 207-mal höher. Auch nach 96 und 120 Behandlungswochen blieben diese Behandlungseffekte zugunsten von Evolocumab + LLT erhalten.

Gesamtschau Morbidität

Die in der FOURIER-Studie eingeschlossenen Patienten waren durch eine klinisch manifestierte kardiovaskuläre Vorgeschichte charakterisiert. Trotz einer individuell optimierten medikamentösen Einstellung der Patienten mit Statinen und Ezetimib zu Studienbeginn, bestand aufgrund der zu hohen LDL-C-Werte und des sehr hohen kardiovaskulären Risikos der Patienten ein dringender Behandlungsbedarf, um die LDL-C-Zielwerte der geltenden Behandlungsleitlinien zu erreichen.

Durch die FOURIER-Studie konnte ein zusätzlicher Nutzen der Behandlung mit Evolocumab + LLT aufgrund der signifikanten Reduktion majorer kardiovaskulärer Ereignisse, wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Revaskularisationen, belegt werden (Amgen Inc. 2017c). Weiterhin konnte durch die Behandlung mit Evolocumab + LLT der LDL-C-Wert der Patienten um bis zu 59 % gesenkt werden, so dass es unter einer Therapie mit Evolocumab + LLT möglich war, etablierte LDL-C-Zielwerte zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zu erreichen.

Für die Patientenpopulation in AWG A ergibt sich in der Gesamtschau für die Nutzendimension Morbidität daher ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurden 27.564 Patienten in der FOURIER-Studie randomisiert. Von diesen Patienten erhielten 27.525 mindestens eine Studienmedikation und gingen damit in das SAS ein. In beiden Studienarmen hatten genau 77,4 % der Patienten mindestens ein UE. Der Anteil Patienten mit einem SUE war mit 24,8 % im Evolocumab + LLT-Arm und 24,7 % im Kontrollarm ebenfalls vergleichbar. Gleiches galt für UE, die zum Studienabbruch führten (4,4 vs. 4,2 %).

Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich, dass Teilnehmer des Interventionsarms statistisch signifikant häufiger hypersensitivitätsbezogene Ereignisse (OR [95 %-KI]: 1,14 [1,02; 1,28]; $p = 0,022$) und UE an der Einstichstelle (OR [95 %-KI]: 1,29 [1,08; 1,55]; $p = 0,006$) aufwiesen als Teilnehmer des Kontrollarms. Diese Art UE gehen nur mit einem geringen Risiko für Folgeschäden oder langfristigen Einschränkungen der Lebensqualität einher. In Bezug auf demyelinationsbezogene Ereignisse zeigte sich hingegen ein signifikanter Vorteil für Evolocumab + LLT (OR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,92]; $p = 0,008$).

Gesamtschau Nebenwirkungen

Bei einer übergreifenden Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigt sich, dass Evolocumab + LLT zwar mit einer geringfügig höheren Anzahl an hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen und UE an der Einstichstelle einhergeht, es aber gleichzeitig zu einer niedrigeren Anzahl an demyelinationsbezogenen Ereignissen kommt als bei einer Behandlung mit Placebo + LLT. Nach Abwägung dieser Aspekte lässt sich festhalten, dass Evolocumab + LLT im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + LLT insgesamt ein sehr ausgeglichenes Sicherheitsprofil aufweist. Es bestehen somit **keine Hinweise** auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial von Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT.

Die Therapie mit Evolocumab führte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung der Prognose für Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf Basis der Daten aus der FOURIER-Studie liegt für Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT insgesamt ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt

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

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

Es wurde keine nicht-randomisierte Studie verwendet.

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

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

Es wurde keine Bewertung auf Basis zusätzlich verfügbarer Evidenz vorgenommen, da mit der Studie FOURIER valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

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 4-117: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendokumente	Registereinträge	Publikationen
FOURIER (20110118; NCT01764633)	Studienprotokoll (Amgen Inc. 2015) Studienbericht (Amgen Inc. 2017c) Statistischer Analyseplan (Amgen Inc. 2016) Nachberechnungen (Amgen Inc. 2017a)	ClinicalTrials.gov NCT01764633 (ClinicalTrials.gov 2018) EU-CTR 2012-001398-97 (EU Clinical Trials Register 2018) WHO ICTRP NCT01764633 (WHO ICTRP 2018a, WHO ICTRP 2018b) PharmNet.Bund 2012-001398-97 (PharmNet.Bund 2018)	(Giugliano et al. 2017, Sabatine et al. 2017b)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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. 1 A Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Lovastatin - 1 A Pharma® Tabletten. (Stand: 05/2017).
2. Akram O.N., Bernier A., et al. 2010. Beyond LDL cholesterol, a new role for PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(7): 1279-1281.
3. Amgen Europe B.V. 2017. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertipgen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
4. Amgen Inc. 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: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) Amgen Protocol Number 20110118.
5. Amgen Inc. Wang, H. 2016. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: 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.
6. Amgen Inc. 2017a. Nachberechnungen zur Studie 20110118 (FOURIER).
7. Amgen Inc. 2017b. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
8. Amgen Inc. 2017c. Clinical Study Report: 20110118: 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 (FOURIER).
9. Anderson K.M., Castelli W.P., et al. 1987. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 257(16): 2176-2180.
10. ÄrzteZeitung. 2011. Von schuldigen und unschuldigen Koronarläsionen. Zugriff: 05.10.2017.
<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/herzinfarkt/article/640179/schuldigen-unschuldigen-koronarlaesionen.html>
11. Assmann G., Schulte H., et al. 1997. New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 2(6): 237-242.
12. Blom D.J., Hala T., et al. 2014. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 370(19): 1809-1819.
13. Bonaca M.P., Nault P., et al. 2017. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*.

14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2017. 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 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist. (Stand: 05/2017).
15. Bundesministerium für Bildung und Forschung. 2014. Forschung gegen Diabetes macht Fortschritte (Pressemitteilung: 119/2014). Zugriff: 30.06.2017. <https://www.bmbf.de/de/forschung-gegen-diabetes-macht-fortschritte-757.html>
16. Cannon C.P., Braunwald E., et al. 2004. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350(15): 1495-1504.
17. Cannon C.P., Blazing M.A., et al. 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 372(25): 2387-2397.
18. Carroll K.J. & Fleming T.R. 2013. Statistical Evaluation and Analysis of Regional Interactions: The PLATO Trial Case Study. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 5(2): 91-101.
19. Catapano A.L., Graham I., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal* 37(39): 2999-3058.
20. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Baigent C., et al. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753): 1670-1681.
21. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 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. *The Lancet* 380(9841): 581-590.
22. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 2015. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet* 385(9976): 1397-1405.
23. Citkowitz E.I., W. 2012. Polygenic Hypercholesterolemia Clinical Presentation. Zugriff: 20.01.2015. <http://emedicine.medscape.com/article/121424-clinical>
24. Cleveland Clinic. 2014. Cardiac Consult - Heart and Vascular News from Cleveland Clinic. XXIV.
25. ClinicalTrials.gov. 2018. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) - NCT01764633. Zugriff: 01.03.2018. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633?term=NCT01764633&rank=1>
26. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2012. Vaskuläre Erkrankungen Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.
27. Deutsche Herzstiftung. 2016. Deutscher Herzbericht.
28. EU Clinical Trials Register. 2018. 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 - EudraCT: 2012-001398-97.
29. European Medicines Agency. 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders.

30. Ference B.A., Ginsberg H.N., et al. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*.
31. Friedewald W.T., Levy R.I., et al. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6): 499-502.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-011. (Stand: 07/2015).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. 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 – Evolocumab.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. Tragende Gründe zum 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 – Empagliflozin.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Verfahrensordnung.
36. Giugliano R.P., Pedersen T.R., et al. 2017. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*.
37. Gross H., Chapnick J., et al. 2012. Burden of Disease of Hypercholesterolemia in Russia: Results from 2011 National Health and Wellness Survey (NHWS). Princeton, NJ, USA. Pfizer Inc.
38. Hicks K.A., Tchong J.E., et al. 2015. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Circulation* 132(4): 302-361.
39. Hochberg Y. 1988. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 75(4): 800-802.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016a. Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016b. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0.
44. Landmesser U., John Chapman M., et al. 2016. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*.
45. Lefebvre C.M., E.; Glanville, J. 2008. 6 Searching for studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. In: Higgins, J.P.T.G., S. (editors). *Cochran Book Series*

46. Neaton J.D., Blackburn H., 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. Arch Intern Med 152(7): 1490-1500.
47. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., et al. 2011. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med 365(22): 2078-2087.
48. Nicholls S.J., Puri R., et al. 2016. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 316(22): 2373-2384.
49. Nissen S.E., Nicholls S.J., et al. 2006. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis The ASTEROID Trial. JAMA 295.
50. Overbeck P. 2015. Bioresorbierbarer Koronarstent beweist seine „Nichtunterlegenheit“. Zugriff: 30.06.2017.
<https://www.kardiologie.org/bioresorbierbarer-koronarstent-beweist-seine-nichtunterlegenheit/831222>
51. PharmNet.Bund. 2018. 2012-001398-97 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. FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk.
52. Piepoli M.F., Hoes A.W., et al. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 252: 207-274.
53. Raal F.J., Stein E.A., et al. 2015. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 385(9965): 331-340.
54. Rawshani A., Rawshani A., et al. 2017. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 376(15): 1407-1418.
55. Robert Koch Institut. 2006. Heft 33 - Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt.
56. Robinson J.G., Nedergaard B.S., et al. 2014. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 311(18): 1870-1882.
57. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2015. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 372(16): 1500-1509.
58. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2017a. Supplementary Appendix - Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 376(18).
59. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2017b. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 376(18): 1713-1722.

60. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2017c. FOURIER - Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibitor in subjects with elevated Risk. SC_EU_evolocumab_Oral Pres_ACC 2017_FOURIER. American College of Cardiology - 66th Annual Scientific Session, Late-Breaking Clinical Trial, March 17th, 2017.
61. Sabatine M.S., Leiter L.A., et al. 2017d. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12): 941-950.
62. Schäfer H.E.S., V.; Zeiher, A. M.; et al. 2007. IV Atherosklerose. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. Schattauer. In: (editors). Schwandt, P.; Parhofer, K. G.: 411-654
63. Schmid T. & Michailov G. 2015a. Apheresis Treatment In German Patients With Severe Hypercholesterolemia - A Psychodrama Market Research (Poster). Milan, Italy.
64. Schmid T. & Michailov G. 2015b. Apheresis Treatment In German Patients With Severe Hypercholesterolemia - A Psychodrama Market Research (Konferenz-Abstrakt). *Value Health* 18(7): A399.
65. Sharrett A.R., Ballantyne C.M., 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): 1108-1113.
66. Stamler J., Daviglius M.L., et al. 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* 284(3): 311-318.
67. Strandberg T.E., Strandberg A., et al. 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): 1002-1008.
68. Townsend N., Wilson L., et al. 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37(42): 3232-3245.
69. WHO ICTRP. 2018a. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When evolocumab 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)-CTRI/2014/01/004324.
70. WHO ICTRP. 2018b. 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. FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk - EUCTR2012-001398-97-FI.
71. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., et al. 1998. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 97(18): 1837-1847.

72. Wind M. 2011. Numerische und experimentelle Analyse und Optimierung der technischen Eigenschaften eines selbstexpandierenden Stents, Univ. Prof. Dr.-Ing. C Schindler. Band 6.
73. Wong S.S., Wilczynski N.L., et al. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 94(4): 451-455.
74. Zannad F., Garcia A.A., et al. 2013. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail 15(10): 1082-1094.

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2018 (Cochrane)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2018	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypercholesterolemia/	2.578
2	exp Hyperlipidemias/	4.864
3	exp Dyslipidemias/	5.421
4	hypercholester*.mp.	5.764
5	elevated cholesterol*.mp.	157
6	(dyslipid* or hyperlipid*).mp.	7.041
7	exp *Cholesterol/	2.678
8	cholesterol.ti,ab.	21.848
9	(LDL or LDL-C or LDLC or (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	15.263
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	29.373
11	Evolocumab.mp.	107
12	Repatha.mp.	0
13	(AMG 145 or AMG-145 or AMG145).mp.	49
14	11 or 12 or 13	127
15	10 and 14	121
16	exp Humans/ or human?.mp.	807.259
17	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	545.688
18	(15 and 16) or (15 not 17)	121
19	remove duplicates from 18	70

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [Quelle ²]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypercholesterolemia/	24.444
2	exp Hyperlipidemias/	62.223
3	exp Dyslipidemias/	73.407
4	hypercholester*.mp.	43.994
5	elevated cholesterol*.mp.	1.180
6	(dyslipid* or hyperlipid*).mp.	71.361
7	exp *Cholesterol/	62.894
8	cholesterol.ti,ab.	215.630
9	(LDL or LDL-C or LDLC or (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	99.093
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	323.401
11	Evolocumab.mp.	363
12	Repatha.mp.	23
13	(AMG 145 or AMG-145 or AMG145).mp.	42
14	11 or 12 or 13	379
15	10 and 14	335
16	exp Humans/ or human?.mp.	17.447.884
17	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	21.453.089
18	(15 and 16) or (15 not 17)	335
19	randomized controlled trial.pt.	454.636
20	controlled clinical trial.pt.	92.192
21	randomized.ab.	403.895
22	placebo.ab.	186.715
23	clinical trials as topic.sh.	182.748
24	randomly.ab.	285.704
25	trial.ti.	178.465
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.135.325
27	exp animals/ not humans.sh.	4.430.459
28	26 not 27	1.045.531
29	randomized controlled trial.pt.	454.636

30	randomized.mp.	728.329
31	placebo.mp.	206.879
32	29 or 30 or 31	797.022
33	18 and 28	127
34	18 and 32	113
35	33 or 34	136
36	limit 35 to (english or german)	127
37	remove duplicates from 36	124
Quelle ¹ : (Wong et al. 2006)		
Quelle ² : (Lefebvre 2008)		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hypercholesterolemia/	64.505
2	exp hyperlipidemia/	139.616
3	exp dyslipidemia/	56.184
4	hypercholester*.mp.	75.234
5	elevated cholesterol*.mp.	1.567
6	(dyslipid* or hyperlipid*).mp.	141.757
7	exp *cholesterol/	71.372
8	cholesterol.ti,ab.	280.875
9	(LDL or LDL-C or LDLC or (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	136.975
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	480.337
11	exp evolocumab/	995
12	Evolocumab.mp.	1.038
13	Repatha.mp.	99
14	(AMG 145 or AMG-145 or AMG145).mp.	201
15	11 or 12 or 13 or 14	1.106
16	10 and 15	933
17	exp human/ or human?.mp.	20.052.097
18	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25.669.691
19	(16 and 17) or (16 not 18)	932

20	random*.tw.	1.272.771
21	placebo*.mp.	412.896
22	double-blind*.tw.	186.491
23	20 or 21 or 22	1.517.257
24	19 and 23	390
25	24 not Medline.cr.	386
26	limit 25 to (english or german)	380
27	remove duplicates from 26	247
Quelle ¹ : (Wong et al. 2006)		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht-randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.03.2018
Suchstrategie	EVOLOCUMAB OR AMG145 OR AMG-145 OR (AMG AND 145) OR REPATHA [Search Term]
Treffer	54

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.03.2018
Suchstrategie	EVOLOCUMAB OR AMG145 OR AMG-145 OR "AMG 145" OR REPATHA [Search Term]
Treffer	31

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2018
Suchstrategie	EVOLOCUMAB OR AMG145 OR AMG-145 OR AMG 145 OR REPATHA [Search Term]
Treffer	72

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.03.2018
Suchstrategie 1	EVOLOCUMAB [Textfelder] ODER AMG145 [Textfelder] ODER AMG-145 [Textfelder] ODER AMG 145[Textfelder] ODER REPATHA [Textfelder]
Treffer Suche 1	15
Suchstrategie 2	EVOLOCUMAB [Title] ODER AMG145 [Title] ODER AMG-145 [Title] ODER AMG 145[Title] ODER REPATHA [Title]
Treffer Suche 2	15
Suchstrategie 3	EVOLOCUMAB [Active substance] ODER AMG145 [Active substance] ODER AMG-145 [Active substance] ODER AMG 145[Active substance] ODER REPATHA [Active substance]
Treffer Suche 3	15
Suchstrategie 4	EVOLOCUMAB [Product name/code] ODER AMG145 [Product name/code] ODER AMG-145 [Product name/code] ODER AMG 145[Product name/code] ODER REPATHA [Product name/code]
Treffer Suche 4	16

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	Bernocchi O, Casula M, Scotti L, Tragni E., Corrao G, Catapano AL. LDL-cholesterol reduction with PCSK9 inhibitors: a metaanalysis of randomised controlled trials. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases Conference: 30th national congress of the italian society for the study of atherosclerosis, SISA. 2017;27(1):e8.	anderer Publikationstyp
2	Mueller ZT, Craddock KE, Pitlick JM, Crannage AJ. PCSK9 Inhibitors: An Emerging Class of Medications. Journal of pharmacy technology. 2016;32(5):201.	anderer Publikationstyp
3	Desai N, Giugliano R, Wasserman S, Gibbs J, Liu T, Scott R, Sabatine M. Impact of baseline pcsk9 levels on the efficacy of evolocumab, a monoclonal antibody against PCSK9. Circulation. 2014;130:.	anderer Publikationstyp
4	Raal F, Giugliano RP, Sabatine M, Koren MJ, Blom D, Narimon H, Wasserman SM, Xue A, Scott R, Stein EA. Long-term reduction in lipoprotein (A) with the PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): A pooled analysis of 3278 patients in phase 2, 3, and open label extension studies. Circulation. 2014;130:.	anderer Publikationstyp
Medline		
5	He X-X, Zhang R, Zuo PY, Liu YW, Zha XN, Shan SS, Liu CY. The efficacy advantage of evolocumab (AMG 145) dosed at 140mg every 2weeks versus 420mg every 4weeks in patients with hypercholesterolemia: Evidence from a meta-analysis. European journal of internal medicine. 2017;38:52-60.	andere Population
6	O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Statins, Ezetimibe, and Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors to Reduce Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Events. The American journal of cardiology. 2017;119(4):565-571.	anderer Publikationstyp
7	Cheng C, Sun S, Zhou Y, Yang X. Efficacy and safety of different doses of evolocumab in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels: A meta-analysis. Biomedical reports. 2016;5(5):541-547.	anderer Publikationstyp
8	Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. British journal of clinical pharmacology. 2016;81(6):1175-1190.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, Honarpour N, Lira A, Xue A, Chiruvolu P, Jackson S, Di M, Peach M, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R, Stein EA. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. Journal of lipid research. 2016;57(6):1086-1096.	andere Population
10	Milionis H, Barkas F, Ntaios G, Papavasileiou V, Vemmos K, Michel P, Elisaf M. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors to treat hypercholesterolemia: Effect on stroke risk. European journal of internal medicine. 2016;34:54-57.	anderer Publikationstyp
11	McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2016;22(6):641-653q.	anderer Publikationstyp
12	Westphal K. [First PCSK9 inhibitor]. MMW Fortschritte der Medizin. 2016;158(12):74.	anderer Publikationstyp
13	Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. American heart journal. 2016;173:94-101.	anderer Publikationstyp
14	Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. The American journal of cardiology. 2016;117(1):40-47.	andere Intervention
15	Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC medicine. 2015;13:123.	anderer Publikationstyp
16	Stein EA, Giugliano RP, Koren MJ, Raal FJ, Roth EM, Weiss R, Sullivan D, Wasserman SM, Somaratne R, Kim JB, Yang J, Liu T, Albizem M, Scott R, Sabatine MS, PROFICIO I. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. European heart journal. 2014;35(33):2249-2259.	andere Population
17	Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(13):1278-1288.	andere Population
Embase		
18	Galema-Boers AMH, Lenzen MJ, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition in patients with familial hypercholesterolemia: Initial clinical experience. Journal of Clinical Lipidology. 2017;11(3):674-681.	andere Vergleichstherapie
19	Li B, Hao P, Zhang Y, Yin R, Kong Q, Cai X, Zhao Z, Qi J, Li Y, Xiao J, Wang F, Yi W, Ji X, Su G. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. Oncotarget. 2017;8(18):30455-30463.	andere Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
20	Wong ND. Evolution of PCSK9 mab therapy for dyslipidemia. <i>Cardiology (Switzerland)</i> . 2016;134:81.	anderer Publikationstyp
21	Soomro AY, Ediger M, Pandya B, Raza MR, Khan Z, Meghani M, Vazzana T, Lafferty J. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors treatment in familial hypercholesterolemia: A comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2016;67(13 SUPPL. 1):1984.	andere Population
22	Soomro AY, Ediger M, Pandya B, Raza MR, Khan Z, Meghani M, Tareen S, Vazzana T, Lafferty J. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors treatment on cholesterol levels: A comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2016;67(13 SUPPL. 1):1983.	andere Population
23	Toth PP, Blom D, Stroes E, Djedjos C, Dent R, Wu Y, Somaratne R, Uhart M, Geller M, Wasserman S, Sabatine M, Giugliano R. Safety of very low LDL-C levels with evolocumab: An analysis of 5942 patients from phase 2 and 3 and open-label extension studies. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2016;67(13 SUPPL. 1):1868.	anderer Publikationstyp
24	Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, Djedjos C, Wu Y, Geller M, Somaratne R, Wasserman S, Stein E. A pooled safety analysis of over 6000 patients from double-blind and open-label extension studies with evolocumab. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2016;67(13 SUPPL. 1):1865.	anderer Publikationstyp
25	Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine M, Koren M, Blom D, Seidah NG, Honarpour N, Pineda AL, Xue A, Jackson S, Di M, Peach M, Somaratne R, Wasserman S, Scott R, Stein E. Reduction in lipoprotein (A) with evolocumab: Elucidation of the role of the LDL receptor from clinical trials and in-vitro models. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2016;67(13 SUPPL. 1):1862.	anderer Publikationstyp
26	Si-Tayeb K, Cariou B. PCSK9 inhibition: Does lipoprotein size matter?. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2015;4(11):e002806.	anderer Publikationstyp
27	Anonymous. Evolocumab (repatha)-a second pcsk9 inhibitor to lower LDL-cholesterol. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2015;314(21):2298-2299.	anderer Publikationstyp
28	Stone NJ, Lloyd-Jones DM. Lowering LDL cholesterol is good, but how and in whom?. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015;372(16):1564-1565.	anderer Publikationstyp
29	Raal F, Giugliano RP, Koren MJ, Sullivan D, Roth EM, Weiss R, Kim JB, Yang J, Sabatine MS, Stein EA. Efficacy of AMG 145, a fully human monoclonal antibody to PCSK9: Data from 1252 patients in four phase 2 studies. <i>European Heart Journal</i> . 2013;34:163.	anderer Publikationstyp
30	Giugliano RP, Raal F, Koren MJ, Sullivan D, Roth EM, Weiss R, Somaratne R, Yang J, Sabatine MS, Stein EA. Safety of AMG 145, a fully human monoclonal antibody to PCSK9: Data from four phase 2 studies in 1314 patients. <i>European Heart Journal</i> . 2013;34:135-136.	anderer Publikationstyp
31	Hadjiphilippou S, Ray KK. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. <i>Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh</i> . 2017;47(2):153-155.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
32	Pedersen TR, Giuliano RP, Sever P, Keech A, Wasserman SM, Honarpour N, Wang H, Lira PA, Liu T, Sabatine MS. The further cardiovascular outcomes research with pcsk9 inhibitor in subjects with elevated risk (fourier) trial: Effect of evolocumab on cerebrovascular disease. European Stroke Journal. 2017;2(1 Supplement 1):485.	anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>		
1	Amgen. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Double-blind, Randomized Study in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662569	Intervention
2	Amgen. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739984	Intervention
3	Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Japanese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652703	Intervention
4	Amgen. 2015 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab (AMG 145) in Adults With Hyperlipidemia on Stable Doses of a Statin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133522	Population
5	Amgen. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Chart Review of Repatha® in Subjects With Hyperlipidaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770131	Population
6	Amgen. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516879	Population
7	Amgen. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition on Arterial Wall Inflammation Study in Patients With Elevated Lipoprotein(a) (Lp(a)). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729025	Intervention
8	Amgen. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Effects on Lipoprotein Metabolism From PCSK9 Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189837	Studiendauer
9	Amgen. 2016 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Estimation Study to Assess the Effect of Severe Renal Impairment and End-stage Renal Disease Hemodialysis on the Pharmacokinetics of Evolocumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275156	Population
10	Amgen. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovasUlar Risk Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634	Endpunkte

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	Amgen. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585895	Vergleichstherapie
12	Amgen. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304484	Intervention
13	Amgen. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Fourier Open-label Extension Study in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080935	Studientyp
14	Amgen. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867813	Intervention
15	Amgen. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: GLObal Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intravascular Ultrasound. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422	Intervention
16	Amgen. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375764	Population
17	Amgen. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905	Population
18	Amgen. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424	Population
19	Amgen. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763866	Population
20	Amgen. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808403	Studientyp
21	Amgen. 2015 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827	Population
22	Amgen. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Adults Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375777	Population
23	Amgen. 2017 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439880	Population
24	Amgen. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial-2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	Amgen. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Pediatric Subjects (10 to 17 Years of Age) With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624869	Population
26	Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763918	Population
27	Amgen. 2015 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375751	Intervention
28	Amgen. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Evolocumab in Addition to Optimal Stable Background Statin Therapy in Chinese Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433755	Studiendauer
29	Amgen. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Repatha in Indian Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403374	Studientyp
30	Amgen. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability & Efficacy on LDL-C of Evolocumab in Subjects With HIV & Hyperlipidemia/Mixed Dyslipidemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833844	Intervention
31	Amgen. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Study of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Reduction Using Evolocumab (AMG 145) in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328	Intervention
32	Amgen. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Study to Assess in Home Use of Evolocumab (AMG 145) Administration Using Either an Automated Mini-doser or a Prefilled Autoinjector/Pen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319	Vergleichstherapie
33	Amgen. 2015 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Study to Assess In-home Use of Evolocumab (AMG 145) Using a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497	Vergleichstherapie
34	Amgen. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906124	Population
35	Amgen. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic LDL Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392559	Population
36	Amgen. 2017 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624142	Intervention
37	Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588496	Population
38	Amgen Data Monitoring Committee (2017 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634580	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	Amgen Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) Research Center - tel.: 2017 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Evolocumab Pregnancy Exposure Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604	Intervention
40	Amgen TIMI Study Group. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: LAPLACE-TIMI 57: Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Assessment With PCSK9 monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin thErapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380730	Population
41	Columbia University Amgen. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331666	Vergleichstherapie
42	Esperion T. 2017 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193047	Intervention
43	GWT-TUD G. 2017 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Prospective German Very High Cardiovascular Risk Patients Dyslipidemia Treatment Indication Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110432	Studientyp
44	Hospital General Universitario Gregorio Maranon. 2018 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429998	Studientyp
45	Inova Health Care Services. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247972	Studientyp
46	Inova Health Care Services. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Effects of Evolocumab on Platelet Reactivity in Patients With Diabetes Mellitus After Elective Percutaneous Coronary Intervention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258281	Studiendauer
47	Marja-Riitta Taskinen Göteborg University Clinical Research Institute HUCH Ltd. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effects of PCSK9 Inhibition by Evolocumab on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948777	Studientyp
48	Regeneron P. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175367	Intervention
49	Rigshospitalet D. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941016	Studientyp
50	The Medicines Company. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: An Extension Trial of Inclisiran Compared to Evolocumab in Participants With Cardiovascular Disease and High Cholesterol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060577	Studientyp
51	University Hospital Inselspital BAUoB. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: EVolocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287609	Studiendauer
52	University of Florida Amgen. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096288	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	University of Florida United States Department of Defense. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Women's Ischemia TRIal to Reduce Events In Non-ObstRuctive CAD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417388	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		
54	Amgen Inc. 2011 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 'A Double-blind, Radomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia'. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39	Intervention
55	Amgen Inc. 2013 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83	Population
56	Amgen Inc. 2011 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29	Population
57	Amgen Inc. 2011 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20	Population
58	Amgen Inc.. 2014 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29	Population
59	Clinical Research Institute HL. 2016 Jun 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of PCSK9 inhibition by Evolocumab on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30	Studientyp
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		
60	Chiba University Graduate School of Medicine. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Impact of lipid-lowering therapy with Evolocumab on coronary plaque regression in patients with coronary artery disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023448	Studientyp
61	Iwate Medical University. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Effects of Evolocumab on carotid plaque. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028178	Endpunkte
62	Kanazawa University Hospital. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Non-randomized, prospective, non-controlled study of changes of lipid parameters after introduction of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL-apheresis therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022604	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	Kanazawa University Hospital. 2017 Jun 19. WHO ICTRP: Non-randomized, prospective, non-controlled study of changes of lipid parameters after introduction of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL-apheresis therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022603	Studientyp
64	Nihon University school of medicine. 2018 Jan 9. WHO ICTRP: Efficacy and safety of PCSK9 inhibitor for dyslipidemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023483	Studientyp
65	Saitama Medical University. 2017 Okt 10. WHO ICTRP: Trail against hyperlipidemia Patients with high risks to Investigate the effect ON small dense ldl-c & amp; idl by using middle dose Rosuvastatin , atrovastatin , pcSk-9 inhibitor(PIONEERS Study 2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018818	Studientyp
<i>Pharm Net Bund*</i>		
66	Universitätsklinikum F. PharmNetBund: Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia. PharmNetBund: Modellierung der Auswirkung einer PCSK9 Inhibition auf die Lipoproteine bei Patienten mit Dyslipidämie.	Studientyp
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last update posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</i></p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-118 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 4-118 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FOURIER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie (kardiovaskuläre Endpunkt-Studie) waren der Nachweis und die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab (Repatha®; 140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) im Vergleich zu Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) zusätzlich verabreicht zu einer individuell optimierten Statindosis ± Ezetimib über eine Studiendauer von bis zu 5 J. bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der individuell optimierten Statindosis (± Ezetimib) die LDL-C-Ziele nicht erreichen.</p> <p>Primäre Zielsetzung</p> <p>Untersuchung des Effekts einer Behandlung mit Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) im Vergleich zu Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.), jeweils verabreicht zusätzlich zu einer optimierten, wirksamen Statintherapie ± Ezetimib, auf das Risiko kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Im primären Kombinationsendpunkt waren zusammengefasst: jeweils das Risiko für einen kardiovaskulären Tod, MI (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder eine koronare Revaskularisation.</p> <p>Sekundäre Zielsetzung</p> <p>Nachweis des Effektes von Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) im Vergleich zu Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) jeweils verabreicht zusätzlich zur optimierten, wirksamen Statintherapie ± Ezetimib, bei Patienten mit klinisch nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung mit einem Risiko für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulären Tod, MI oder Schlaganfall (sekundärer Schlüsselpunkt) • Kardiovaskulären Tod • Gesamt mortalität • MI • Schlaganfall • Koronare Revaskularisation • Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen fortschreitender Herzinsuffizienz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ischämischer Schlaganfall oder TIA (tödlich/nicht-tödlich) <p>Explorative Zielsetzung</p> <p>Explorative Zielsetzungen zum Behandlungseffekt von Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) im Vergleich zu Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) jeweils verabreicht zusätzlich zur optimierten, wirksamen Statintherapie ± Ezetimib bei Patienten mit klinisch nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung, waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bestimmung des Einflusses der Behandlung auf das Risiko eines koronaren Todes • Die Bestimmung des Einflusses der Behandlung auf die absolute Zahl der Komponenten des primären Endpunkts (MI, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Schlaganfall, koronare Revaskularisation und kardiovaskulärer Tod) • Die Bestimmung des Anteils an Patienten, die ein LDL-C Behandlungsziel von unter 70 mg/dl erreichten und die absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes. Weitere untersuchte Laborwerte waren PCSK9, HbA1c, Gesamtcholesterin, Nicht-HDL-C, ApoB, Gesamtcholesterin (HDL-C-Rate, ApoB/ApoA1-Rate, Triglyzeride, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, Lp(a) und hsCRP) <p>Sicherheit</p> <p>Ziel war es die Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) im Vergleich zu Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) jeweils verabreicht zusätzlich zur optimierten, wirksamen Statintherapie bei Patienten mit klinisch nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung, zu untersuchen.</p> <p>Klinische Hypothesen</p> <p>Primäre Hypothese:</p> <p>Die zusätzliche Senkung des LDL-C-Wertes bei Dyslipidämie durch eine Behandlung mit Evolocumab reduziert das Risiko eines kardiovaskulären Todes, MI, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Schlaganfalls, oder einer koronaren Revaskularisation bei Patienten mit klinisch-manifestierter kardiovaskulärer Erkrankung. Zusätzlich zeigt die Behandlung eine gute Verträglichkeit.</p> <p>Sekundäre Hypothesen:</p> <p>Die zusätzliche Senkung des LDL-C-Wertes bei Dyslipidämie durch eine Behandlung mit Evolocumab führt zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität, des Auftretens eines MI und des Auftretens eines Schlaganfalls • Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität • Risikoreduktion der Gesamtmortalität (Tod jeglicher Ursache) • Risikoreduktion des MI • Risikoreduktion des Schlaganfalls • Risikoreduktion der koronaren Revaskularisation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität oder der Hospitalisierung bei schlimmen Herzversagen • Risikoreduktion bei tödlichem oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert, Zuteilungsverhältnis 1:1</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer</p> <p>Verblindung: Doppelt-verblindet</p> <p>Studienhorizont: n.a.; ergebnisgesteuert, d.h. bei 1630 Studienteilnehmern musste ein Ereignis des sekundären Endpunktes aufgetreten sein</p> <p>Design: Placebokontrolliert, zweiarmig, parallel</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch, Multinational</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es sechs Protokollanpassungen (Amendment 1 - 6) und eine Anpassung des statistischen Analyseplans. Eine vollständige Liste welche alle Änderungen der Protokollanpassungen (Amendment 1 - 6) enthält, kann Modul 5 entnommen werden. Im Folgenden werden nur relevante Änderungen der Protokollanpassungen aufgeführt, die einen Einfluss auf die Studienmethodik hatten.</p> <p>Wichtige Punkte der Protokollanpassungen sind:</p> <p>Amendment 1 (05.09.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung eines Verfahrens zur Testung vorangegangener oder bestehender HCV-Infektionen und zur Kontrolle der Viruslast bei denen die eine Evidenz dafür zeigen • Ergänzung der Ausschlusskriterien um Patienten mit einer Familienanamnese für hereditäre muskuläre Störungen • Ergänzung der Ausschlusskriterien in 4.2.18 um die Liste auszuschließender starker CYP3A4 Inhibitoren • Klarstellung, dass Patienten auszuschließen sind, wenn eine bekannte Sensitivität gegenüber aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffen vorliegt, die während der Dosierung verabreicht werden • Ergänzung der Anweisung, dass der Prüfarzt die Teilnehmer bitten wird Muskelschmerz, Krämpfe oder Schwäche unverzüglich zu melden, insbesondere wenn diese von Unwohlsein und Fieber begleitet sind, und dass weitere Details hinsichtlich der Abbruchregeln für Atorvastatin und für das Prüfpräparat im Falle von erhöhten CK-Werten gegeben werden • Anleitung hinsichtlich zu ergreifender Maßnahmen, falls ein Teilnehmer die Behandlung mit einem starken CYP3A4 Inhibitor während der Studie erfordert • Klarstellung, dass der Placebo-Run-in aus nur einer einmaligen Gabe von 2 ml Placebo besteht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung, dass Baseline EKG in Triplikaten für alle Studienteilnehmer erhoben werden, nicht nur für diejenigen für die ein zentralisiertes EKG-Service-Equipment an den Standorten besorgt werden kann • Ergänzung eines Serum-Schwangerschaftstests für gebärfähige Frauen zur Randomisierungsvisite (Tag 1) • Ergänzung des Ezetimib-Gebrauchs bei Studienbeginn zu den Kovariaten • Definition der Stratifizierung der Randomisierung nach geographischer Region • Klarstellung, dass die statistische Power der Studie sowohl auf dem primären Kombinationsendpunkt als auch auf dem sekundären Schlüsselendpunkt beruht, indem der jeweilige Text innerhalb Abschnitt 10.2 verschoben wird <p>Amendment 2 (24.09.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienname FOURIER ergänzt • Ergänzung von Phase 3 Rezeptinformationen für AMG 145 und AMG 145 Placebo sowie Einführungen zum vorgefüllten Autoinjektor/Fertigpen, der fortan zur Applikation genutzt wird • Klarstellung, dass Ezetimib nur gegeben werden kann, wenn ein Teilnehmer Atorvastatin als Hintergrundtherapie bei der höchsten durch die lokale Behörde zugelassenen Dosis erhält • Verlängerung der Zeit während welcher die Prüfarzte gebeten werden keine Testungen von verblindeten Analyten von 4 Wo. nach Studienende bis 12 Wo. nach der letzten Gabe des Prüfpräparates oder Studienende, je nach dem welches später ist, durchzuführen, die nicht im Protokoll vorgesehen sind • Klarstellung, dass sofern keine Biomarkerproben entnommen werden konnten, diese durch lokale Regeln und Vorschriften verboten waren • Genauere Spezifität hinsichtlich der zugesprochenen klinischen Ereignisse • Ersetzung der Routinekontrollen mit der Gabe des Prüfpräparates an einem externen Studienzentrum • Ausdehnung der maximalen Screeningdauer von 12 auf 15 Wo. • Ergänzung einer HCV-Testung von Teilnehmern mit durchgemachter HCV-Infektion bei Studieneinschluss und Kontrolle der Viruslast, sofern positiv • Erhöhung von 800 auf 1.000 geplante Studienzentren • Neuformatierung der Einschlusskriterien 4.1.4 zur Klarstellung sowie geringe Modifikationen bezüglich der Definition des metabolischen Syndroms • Bei Erreichung eines nicht-tödlichen Endpunktes können Teilnehmer die Studienbehandlung bis zum geplanten Studienende weiterführen • Ergänzung der Ausschlusskriterien um homozygote familiäre Hypercholesterinämie und LDL- oder Plasma-Apherese (innerhalb von 12 Mo.) • Ergänzung der Definition von Region durch Israel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Australasien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Definition von Visite und vom Verabreichungsplan der Dosis und Änderungen der Anweisung für die spätere Dosierung, im Einklang mit Änderungen der studienzentrenbasierten Gabe zur Gabe durch einen Autoinjektor am Studienzentrum oder an einer externen Lokalisation am Studienzentrum • Ergänzung von Empfehlungen für die Dosierung von Atorvastatin im Falle einer fehlenden geplanten Gabe • Vereinfachung des Screeningprozesses durch das Entfernen des Terms „Final Screening“ und Klarstellung, dass das Verfahren zur Stabilisierung einer Lipidtherapie wiederholt werden kann und die lipidsenkende Hintergrundtherapie angepasst wurde, um die maximal tolerierbare Atorvastatintherapie für jeden Teilnehmer zu erreichen • Klarstellung, dass Tod jeglicher Ursache, MI, Schlaganfall, Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und TIA nicht als SUE in dieser Studie berücksichtigt, aber als Wirksamkeitsendpunkt behandelt werden und das DMC aufgefordert wird, den Eintritt der Ereignisse zu verfolgen, um zu sehen, ob eine spezifische Maßnahme während des Studienverlaufs erforderlich ist • Klarstellung, dass Amgen alle tödlichen Endpunkte bespricht, um zu bewerten, ob die Todesursache auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen ist, was für ein Protein-Therapeutikum ein Bedenken darstellen würde oder informativ wäre, ähnlich wie anaphylaktische Reaktionen, Hy's Gesetz, Rhabdomyolyse oder Stevens-Johnson Syndrom. Wenn ein solches Ereignis festgestellt wird, wird Amgen den Prüfarzt kontaktieren, damit dieser ein SUE eCRF innerhalb von 24 Stunden nach der Benachrichtigung von Amgen einreicht • Änderung des sekundären Endpunktes Zeit der ersten Hospitalisierung wegen fortschreitender Herzinsuffizienz zum zusammengesetzten Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz • Ergänzung des sekundären Endpunktes Zeit bis zum tödlichen oder nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfall oder TIA, je nach dem welches zuerst eintritt • Verschiedene Änderungen im Labor-Assessmentplan, einschließlich der Ergänzung von der Sammlung von Biomarkerproben, ApoA1, ApoB und Lp(a) für alle Teilnehmer, nicht nur für diejenigen die EKGs durch das zentrale EKG Serviceequipment erhalten <p>Amendment 3 (12.12.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die körperliche Untersuchung eine neurologische Untersuchung beinhalten sollte • Anhebung der oberen Altersgrenze von 80 J. auf 85 J. • Ergänzung das der Prüfarzt bei Triglyzerid Werten von > 1.000 mg/dl benachrichtigt wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Erfassung von Gründen warum ein Teilnehmer das Verabreichungsschema des Prüfpräparates tauschen sollte • Ergänzung einer Alarmschwelle für erhöhte Triglyzeride • Ergänzung der Messung von Urin Mikroalbumin an Wo. 48 und bei Studienende <p>Amendment 4 (16.07.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zulassung eines anderen Statins anstelle von Atorvastatin zur Lipidsenkung • Neudefinition der akzeptablen Lipidtherapie, einschließlich Änderungen in der zugelassenen Lipidtherapie andere als Statine • Ergänzung symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung als Anzeichen der kardiovaskulären Erkrankung • Kleinere Änderungen der Risikofaktoren für die Teilnahmeberechtigung • Ergänzung der 3,5 ml persönlichen Injektoren zu den Verabreichungsvorrichtungen des Prüfpräparates • Erhöhung der Anzahl teilnehmender Studienzentren • Genehmigung der QM Dosierung von dem Beginn der Verabreichung des Prüfpräparates • Update des Abschnittes der Behandlungsabsetzung • Update des Abschnittes der UE und SUE Berichte <p>Amendment 5 (28.08.2014)/ergänzendes Amendment 5 (18.09.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Einschlusses randomisierter, teilnehmender Patienten von 22.500 bis auf etwa 27.500 • Ergänzung des Produktnamens Evolocumab <p>Amendment 6 (29.09.2015)/ergänzendes Amendment 6 (20.10.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Hauptbestandteile des primären Zielkriteriums und Endpunktes als eigene sekundäre Zielkriterien und Endpunkte • Revision der statistischen Überprüfung die die zusätzlichen sekundären Endpunkte berücksichtigen • Ergänzung der Beurteilung neuauftretender Diabetes • Revision des Abschnittes verbotener Behandlungen während der Studie die die jüngsten Ergebnisse einer anderen Studie (IMPROVE-IT) erfassen und Ermöglichung der Ergänzung von Ezetimib bei Teilnehmern die ein akutes Koronarsyndrom während der Studie erfahren haben • Ergänzung HbA1c zur Blutabnahme an Wo. 24 und Q24W Visite zur Unterstützung der Erfassung neuauftretender Diabetes mellitus-Fälle • Revision des Vorgehens bei Studienende um mehr Flexibilität für Zentren zu ermöglichen, um das Ende der Studienvisiten festzulegen und Ergänzung eines Sicherheitskontaktes 30 Tage nach der letzten Gabe des Prüfpräparates, sofern das Ende der Studienvisite weniger als 30 Tage nach dem letzten Prüfpräparat beträgt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung eines Textes für die Informationssammlung zum Gesundheitszustand • Ergänzung von koronarem Tod und der Anzahl Ereignisse der Bestandteile des primären Endpunktes (MI, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Schlaganfall, koronare Revaskularisation und kardiovaskulärer Tod) zu den explorativen Zielkriterien und Endpunkten <p>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“</p> <p>SAP Version 2.0 (30. Oktober 2015)</p> <p>Es fand eine Überarbeitung des SAP statt, um die Konsistenz mit Protokollamendment 6 zu wahren (29. September 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Komponenten des primären Endpunktes wurden als separate sekundäre Endpunkte hinzugefügt und Multiplizitätsadjustierungen wurden ergänzt, um eine intensive statistische Bewertung jeder Komponente zu gewährleisten • Es wurde eine Analyse potenzieller hyperglykämischer Ereignisse ergänzt um die Auswirkung von Evolocumab auf einen neu entstehenden Diabetes mellitus zu untersuchen • Amgen beobachtete Patienten bis zum Ende der Studie, unabhängig von deren Adhärenz zum Prüfmedikament. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden für Patienten, die noch immer in der Studie waren, bis zum Studienende des Patienten gesammelt. Bei Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausschieden (z. B. Lost-to-Follow-up) wurde der Gesundheitszustand durch gesetzlich zulässige, öffentliche Suchen während der Periode des Studienendes gesammelt <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombinationsendpunkte und nicht-Mortalitätendpunkte: die Ereignisse, die zwischen Randomisierung und individuellen Studienenddatum auftraten, wurden eingeschlossen ○ Mortalitätendpunkte (inkl. Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod und koronarer Tod): Ereignisse, die zwischen Randomisierung und individuellem Studienenddatum auftraten wurden eingeschlossen ○ Die Details der Zensierungsschemata sind in Anhang E des SAP beschrieben • Es wurde klargestellt, dass Tode, die aus den folgenden Ansätzen dokumentiert wurden, ein Endpunkt darstellen und durch das CEC bestätigt wurden <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten, die während der Studie verstarben, wurde der Gesundheitszustand im Studienend-eCRF inkl. der Todesursache und des Studienenddatums als Todesdatum angegeben ○ Bei Patienten, die aus anderen Gründen als dem Tod frühzeitig aus der Studie ausschieden, wurde der Gesundheitszustand während der Zeit der Studienend-Visiten bewertet, soweit es lokale Gesetze zuließen. Die Daten wurden in einen Langzeit-Follow-Up/Überlebensstatus-eCRF,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>separat vom Studienend-eCRF, dokumentiert SAP Version 3.1 (09. August 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zensierungsalgorithmus wurde aktualisiert, um die neu eingefügte eCRF-Seite zum Gesundheitszustand zum Studienende abzubilden • Es wurde eine Analyse hinzugefügt, um den Zusammenhang zwischen LDL-C und primären und sekundären Endpunkten zu untersuchen • Klarstellung der Definition des Per-Protocol-Sets • Die Kovariaten und Subgruppen für vorherige MI wurden um zwei Kategorien erweitert (< 1 J. und < 2 J.) um den Einfluss von Evolocumab auf Patienten, deren vorheriger MI innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn lag, zu untersuchen • Es wurde eine geplante LDL-C Kovariate eingefügt, um konsistent mit dem Protokoll zu sein • Die Definition von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen wurde aktualisiert, um UE einzuschließen, die zwischen erster Verabreichung der Prüfsubstanz und dem Studienende auftraten • Immunogenitätsbezogene Ereignisse wurden als UE von besonderem Interessen entfernt, da dies auf Patienten mit positiven Antikörpern zutrifft und nicht auf alle Patienten der Safety-Population
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme • Patienten (männlich und weiblich) ≥ 40 bis ≤ 85 J. bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Vorgeschichte einer klinisch-manifestierten kardiovaskulären Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnose eines MI ○ Diagnose eines nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls (TIA qualifiziert als Schlaganfall nicht für eine Studienteilnahme) ○ symptomatische pAVK, mit Claudication intermittens, Knöchel-Arm-Index $< 0,85$ oder peripherer arterieller Revaskularisation oder Amputation wegen Atherosklerose • Mindestens einen der folgenden schwerwiegenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetes mellitus Typ I oder Typ II ○ Alter ≥ 65 J. zur Randomisierung (und ≤ 85 J. zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) ○ MI oder nicht-hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb von sechs Monaten vor Screening ○ Zusätzliche Diagnose eines MI oder eines nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls ausgenommen des qualifizierenden Ereignisses ○ aktiver Raucher (täglich) ○ Vorgeschichte einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Claudication

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>intermittens, Knöchel-Arm-Index < 0,85 oder peripherer arterieller Revaskularisation oder Amputation wegen Atherosklerose falls Einschlusskriterium MI oder nicht-hämorrhagischer Schlaganfall zutreffend oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer nicht durch einen MI bedingten koronaren Revaskularisation ○ Bestehende koronare Herzerkrankung mit $\geq 40\%$ Stenose in ≥ 2 großen Gefäßen ○ Männliche Patienten mit HDL-C-Wert < 40 mg/dl und weibliche Patienten mit HDL-C-Wert < 50 mg/dl im Screening des Zentrallabors ○ hsCRP-Wert > 2,0 mg/l im Screening des Zentrallabors ○ Finaler LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl oder Nicht-LDL-C-Wert ≥ 160 mg/dl während des Screenings ○ Metabolisches Syndrom, definiert durch ≥ 3 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bauchumfang bei Männern > 102 cm und bei Frauen > 88 cm ▪ Triglyzerid-Wert ≥ 150 mg/dl beim Screening durch das Zentrallabor ▪ HDL-C-Wert für Männer < 40 mg/dl und für Frauen < 50 mg/dl während des Screenings (Hinweis: sollte der HDL-C-Wert als ein Kriterium für die Diagnostik des metabolischen Syndroms herangezogen werden, kann dieser nicht als separater Risikofaktor verwendet werden) ▪ Blutdruck (BP) $\geq 130 / 85$ mmHg oder medikamentös behandelter Bluthochdruck ▪ Glukose-Wert im nüchternen Zustand ≥ 110 mg/dl während des Screenings • LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl oder Nicht-HDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl im nüchternen Zustand während des Screenings nach ≥ 2 Wo. stabiler lipidsenkender Therapie • Triglyzerid-Wert im nüchternen Zustand ≤ 400 mg/dl während des Screenings <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten dürfen nicht innerhalb von 4 Wo. nach einem MI oder Schlaganfall randomisiert werden • NYHA Stadium III oder IV, oder Patienten mit einer zuletzt bekannten linksventrikulären Ejektionsfraktion < 30 % • Bekannter hämorrhagischer Schlaganfall • Unkontrollierte oder bestehende ventrikuläre Tachykardie • Geplanter oder zu erwartender Eingriff am Herzen oder Revaskularisation innerhalb von 3 Mo. nach Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer / diastolischer Ruhe-Blutdruck >180 / 110 mmHg • Einnahme von CETP-Hemmer, Mipomersen oder Lomitapid innerhalb von 12 Mo. vor Randomisierung. Fenofibrat-Therapie muss für mindestens 6 Mo. vor finalem Screening stabil eingestellt sein und in einer Dosierung erfolgen, die dem Prüfarzt für die Dauer der Studie geeignet erscheint. Andere Fibrate (und Derivate) sind nicht erlaubt • Einnahme von anderen PCSK9-Inhibitoren als dem Prüfpräparat • Einnahme des Prüfpräparats Evolocumab innerhalb von 12 Wo. vor dem finalen Lipid-Screening • Unkontrollierte Hypothyreose oder Hyperthyreose (Thyreotropin < 1,0 x Untergrenze des Normbereichs; Thyreotropin > 1,5 x Obergrenze des Normbereichs und freies T4 außerhalb des Normbereichs) beim Screening • Schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 20 ml/min/1,73 m²) beim Screening • Aktive Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase > 3 x Obergrenze des Normbereichs) beim Screening • Vorherige Organtransplantation (z.B. Lunge, Leber, Herz, Knochenmark, Niere) • Individuelle oder familiäre Vorgeschichte einer hereditären muskulären Störung • LDL- oder Plasma-Apherese innerhalb von 12 Mo. vor Randomisierung • Schwere, nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankung, die die Lebenserwartung auf < 3 J. reduziert • Kreatinkinase > 5 x Obergrenze des Normbereichs beim Screening • Bekannte aktive Infektion oder schwere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörung nach Einschätzung des Prüfarztes • Malignität (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs, Cervixkarzinom in Situ, ductale Carcinoma in situ der Brust, oder Stadium 1 Prostatakarzinom) ≤ 10 J. • Patient hat innerhalb eines Monats vor Randomisierung systemisch Medikamente erhalten, für die Wechselwirkungen mit einer Statintherapie bekannt sind oder benötigt diese wahrscheinlich während der Studienlaufzeit • Derzeitige oder beendete Teilnahme an einer Studie, die ein anderes Prüfpräparat oder einen anderen Wirkstoff untersucht (30 Tage vor Beginn der vorliegenden Studie), Einnahme anderer Prüfpräparate als der Studienmedikation • Patientinnen, die entweder keine effektive Verhütungsmethode für mindestens 1 Monat vor dem Screening verwendeten oder sich weigerten, diese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmethoden während der Studienteilnahme und für weitere 15 Wo. nach Studienende einzusetzen; ausgenommen sind Frauen mit Sterilisation oder nach der Menopause</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin ist schwanger, stillt oder plant während der Studienteilnahme und / oder 15 Wo. nach Studienende schwanger zu werden bzw. zu stillen • Bereits bekannte Empfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber den aktiven Wirkstoffen • Patient hätte nicht zu den im Protokoll bestimmten Visiten oder Eingriffen erscheinen können • Patienten mit bestehender Erkrankung oder Einschränkung oder Krankheitsgeschichte, welche – nach Einschätzung des Prüfarztes – ein Risiko oder eine Interferenz in der Studie hervorrufen oder den Prozess oder die Beendigung der Studie behindern könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Internationale, multizentrische Studie mit 1.242 Studienzentren in 49 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Indien, Irland, Island, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Republik Korea, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika) • Studienzentren, die innerhalb von 3 - 6 Mo. keinen Patienten in die Studie aufnehmen werden geschlossen
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screening, Titration der lipidsenkenden Hintergrundtherapie und Placebo-Run-In</p> <p><u>Dauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • max. 15 Wo. vor Randomisierung <p><u>Ablauf</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiales Screening • Titration der lipidsenkenden Begleittherapie in zweiwöchentlichen Visiten, bis zur Einstellung der optimalen Dosis (maximal tolerierbaren Dosis); Atorvastatin (mind. 20 mg q.d. p.o.) oder ein Äquivalent; wenn lokal zugelassen, wurde eine Mindestdosis von 40 mg empfohlen • Placebo-Run-In: Placebo (s.c.) mittels Fertigpen (Autoinjektionsspritze) • Finales Screening und Randomisierung: Nach 4 bis 15 Wo. wurden die nüchternen Lipidwerte bestimmt; Randomisierung erfolgte bei stabiler, individuell optimierter lipidsenkender Begleittherapie von mind. 4 Wo. und einem Plasma-LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl oder einem Nicht-HDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl • Schulung (zusätzliche Trainingsvisiten) von Studienteilnehmer ohne Erfahrung in der Anwendung der Selbstinjektion durch qualifiziertes Studienpersonal, damit die Studienmedikation im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>häuslichen Umfeld zu im Protokoll definierten Zeitpunkten injiziert werden konnte</p> <p>Behandlung mit Evolocumab/Placebo</p> <p><u>Dauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zu 5 J. • Die Studie war ereignisgesteuert, d.h. bei 1630 Studienteilnehmer musste ein Ereignis des sekundären Endpunktes aufgetreten sein <p>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Applikation der Studienmedikation mittels Autoinjektionsspritze/Fertigpen (Evolocumab 140 mg q2w: 1,0 ml Autoinjektionsspritze/Fertigpen; Evolocumab 420 mg q.m.: 3 x 1,0 ml Autoinjektionsspritze/Fertigpen) • Die Initiierung der Behandlung erfolgte im Intervall q2w; nach 6 Mo. konnten die Studienteilnehmer je nach Präferenz zwischen beiden Dosierungen in einem Intervall von 12 Wo. wechseln <p>b) Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Applikation der Studienmedikation mittels Autoinjektionsspritze/Fertigpen (1,0 ml Autoinjektionsspritze/Fertigpen; Evolocumab 420 mg q.m.: 3 x 1,0 ml Autoinjektionsspritze/Fertigpen) • Die Initiierung der Behandlung erfolgte im Intervall q2w; nach 6 Mo. konnten die Studienteilnehmer je nach Präferenz zwischen beiden Dosierungen in einem Intervall von 3 Mo. wechseln <p>Hintergrundtherapie zu a)-b)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimierte wirksame Statindosis (z.B. Atorvastatin [20 - 80 mg q.d. p.o.] ± Ezetimib)
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>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Kombinationsendpunkt (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod [einschließlich tödlichem MI und tödlichem Schlaganfall] oder eines nicht-tödlichen Ereignisses [nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder koronare Revaskularisation]) <p>Sekundärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Schlüsselpunkt (MACE-3; Zeit bis zum kardiovaskulären Tod [einschließlich tödlichem MI und tödlichem Schlaganfall] oder eines nicht-tödlichen Ereignisses [nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall]) <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache) • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod • Zeit bis zum ersten MI (tödlich/nicht-tödlich) • Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina • Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ersten Hospitalisierung aufgrund einer fortschreitender Herzinsuffizienz • Zeit bis zum tödlichen oder nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacke <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum koronaren Tod • Absolute Anzahl an Ereignissen der Komponenten des primären Endpunkts (MI, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, kardiovaskulärer Tod) • Veränderung des LDL-C-Wertes (LDL-C-Wert < 70 mg/dl) • Veränderung und prozentuale Veränderung der folgenden Werte von Studienbeginn zu jeder geplanten Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-C ○ Gesamt-Cholesterin ○ Nicht-HDL-C ○ Apo B ○ Verhältnis Gesamt-Cholesterin/HDL-C ○ Verhältnis Apo B/Apo A1 ○ Triglyzeride ○ VLDL-C ○ HDL-C ○ Apo A1 ○ Lp(a) ○ hsCRP • PCSK9 zu jeder geplanten Visite • HbA1C zu jeder geplanten Visite <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Anteil Patienten mit mindestens einem SUE • UE, die zum Studienabbruch führten • UE von besonderem Interesse • Sicherheitslaborwerte und Vitalparameter bei jeder geplanten Bewertung • Elektrokardiogramm-Parameter, wie PR, QRS, QT und QTc Intervalle, bei jeder geplanten Bewertung • Auftreten von Evolocumab-Antikörperbildung (bindend und neutralisierend) <p>Pharmakokinetische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ungebundene Serumkonzentration von Evolocumab an ausgewählten Visiten <p>Erhebungszeitpunkte der Hauptzielparameter (primäre und sekundäre Endpunkte)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der Vitalität und Verträglichkeit zu jeder Visite (Screening, Placebo-Run-in, Randomisierung [erster Tag der Gabe der Studienmedikation], Wo. 2, 4, 12, 24, 36, 48 und nachfolgend alle 12 Wo. bis Studienende)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Erhebung der Lipidparameter zu jeder Visite, ausgenommen Wo. 2 und 36; nach Wo. 48 erfolgt eine Visite alle 24 Wo.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie wurde auf dem sekundären Schlüsselendpunkt gepowert Das HR für den Drei-Komponenten-Endpunkt wurde als 0,8 angenommen Der Berechnung lagen folgende Annahmen zu Grunde: <ul style="list-style-type: none"> Ereignisrate-Rate von etwa 2 % pro Jahr im Placebo-Arm Rekrutierungsdauer von 26 Mo. Studiendauer von etwa 56 Mo. „Lost-to Follow-up“-Gesamtrate von 3 % Korrelation einer LDL-C-Reduktion und einer Abnahme des RR für kardiovaskuläre Ereignisse: 1 % Abnahme des RR für jede LDL-C-Reduktion um 1,8 mg/dl (aufgrund von vorherigen Meta-Analysen) Entstehung eines Attenuierungseffekts aufgrund einer dreimonatigen Behandlungsverzögerung zu Studienbeginn und aufgrund von Nichteinhalten der Behandlungsvorgaben während der Studie von ca. 10 % Typ I Fehler mit einem Signifikanzniveau von 0,05 Unter Berücksichtigung dieser Faktoren und auf Basis eines zweiseitigen log-rank-Tests, wurde eine Gesamtfallzahl von 27.500 Studienteilnehmer ermittelt Von diesen mussten, um eine Power von etwa 90 % zu erreichen, 1.630 Studienteilnehmer ein Ereignis des sekundären Schlüsselendpunkt aufweisen Ausgehend von einer Ereignisrate von 4,5 % und einem HR von 0,8 wurde so eine statistische Power von 99,8 % zum Beleg der Überlegenheit von Evolocumab im Vergleich zu Placebo für den primären Endpunkt berechnet Da die Studie ereignisgesteuert war, konnte es aufgrund des Eintretens der 1.630 Ereignisse des sekundären Schlüsselendpunktes zu Änderungen der absoluten Fallzahl kommen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die vorliegende Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und wurde am 18.01.2017 planmäßig abgeschlossen <p><u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> UE durch die Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Entscheidung durch den Prüfarzt Entscheidung durch den Sponsor Amgen Entscheidung durch den Studienteilnehmer aus jeglichen Gründen Administrative Entscheidung durch den Sponsor Amgen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte im 1:1 Zuteilungsverhältnis durch einen computergenerierten Randomisierungsplan und ein zentrales Randomisierungssystem (IVRS/IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studienteilnehmer wurden entsprechend des LDL-C-Wertes zum Zeitpunkt des Screenings (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und der geographischen Region bei der Randomisierung stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> Nach Eignung zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans, der von Amgen vor Studienbeginn erstellt wurde Geeignete Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung erhielten eine Randomisierungs- und Identifikationsnummer (zuteilt durch IVRS/IWRS) Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Das Screening der Patienten fand in den Studienzentren statt Bei Eignung und nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erfolgte die Gruppenzuteilung des Patienten mittels einer Randomisierungsnummer durch den Vertreter eines Zentrums, welcher das IVRS/IWRS kontaktierte und den Patienten anmeldete Die Randomisierungsliste, wurde vor Studienbeginn von Amgen erstellt Ein Patient galt nach Erhalt der Randomisierungsnummer als zu einem Behandlungsarm zugeordnet
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?	<ul style="list-style-type: none"> a) Verblindet b) Verblindet c) Nicht-verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Das Prüfmedikament und das Placebo hatten ein identisches Erscheinungsbild Sowohl im Evolocumab-Arm als auch im Placebo-Arm wurde für jedes Dosierungsschema ein in Anwendung und Erscheinung identischer Autoinjektor/Fertigpen verwendet
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse-Populationen</p> <p><u>FAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation analysiert wurden. • FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen und entspricht der ITT-Population <p><u>SAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten gemäß ihrer tatsächlichen Studienmedikation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben • SAS wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen • Wenn ein Studienteilnehmer während der gesamten Studie eine andere Behandlung erhielt als durch die Randomisierung zugeordnet, wurde dieser der eigentlichen Behandlungsgruppe zugeordnet <p><u>PPAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und bei denen keine wichtige Protokollabweichung vorlag, die einen Einfluss auf die Wirksamkeitsanalysen gehabt haben könnte • Vorspezifizierte wichtige Protokollabweichungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien ○ Andere, unerlaubte Behandlung zur Inhibierung der PCSK9 als mit dem Studienmedikament ○ Studienteilnehmer wurde dem Placebo-Arm zugeordnet, erhielt während der Studie aber Evolocumab • Das PPAS wurde für Sensitivitätsanalysen herangezogen <p><u>PK Analysis Set</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer mit mindestens einem Ergebnis für die Evolocumab oder PCSK9 Serumkonzentration <p><u>EKG Analysis Set</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beinhaltet ca. 5.000 Studienteilnehmer ausgewählter Studienzentren, denen zentralisiert eine für die Studie spezielle EKG-Ausstattung zur Verfügung stand <p>Primäre Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstellung von Kaplan-Meier Kurven für jede Behandlungsgruppe • Darstellung der Kaplan-Meier Schätzer mit 95 %-KI • Vergleich der Überlebensfunktionen beider Studienarme mittels 2-seitigem log-rank Test (stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung) • Darstellung der HR mit den dazugehörigen 95 %-KI mittels des stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells (adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung)

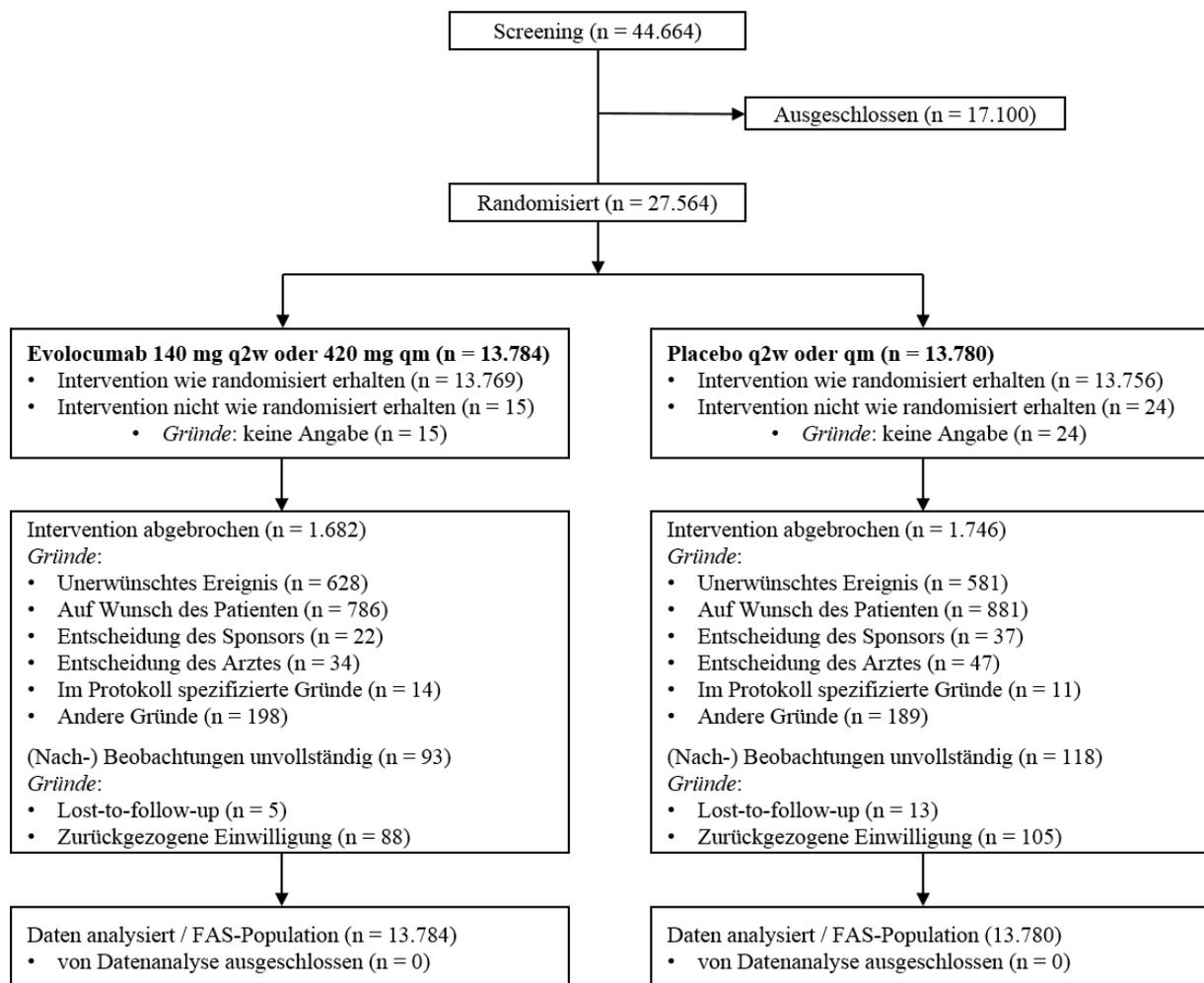
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Analysen</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse des sekundären Schlüsselpunktes erfolgte analog zur Analyse des primären Endpunktes <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse der weiteren sekundären Endpunkte erfolgte analog zur Analyse des primären Endpunktes <p><u>Repeated measures linear mixed-effects Model</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte erfolgte mittels Repeated measures linear mixed-effects Model adjustiert für folgende Variablen: Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/ml vs. ≥ 85 mg/dl), Region, geplante Visiten und Interaktion Behandlung/Visite
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Sensitivitätsanalyse umfasste folgende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiederholung der primären Analyse mit folgenden Modifikationen: <ul style="list-style-type: none"> Verwendung der ersten Visite des End-of-Study Untersuchungszeitraums (Start date of end-of-study visit period - SDEVP) anstelle von individual last potential endpoint collection date (LPEPD) für die Zensurierung Verwendung der Behandlungsphase jedes Studienteilnehmers (On-treatment period) Verwendung des letzten bestätigten Überlebensdatum (last confirmed survival status date - LCSSD) für die Zensurierung Stratifizierung des Modells anhand der Informationen aus der eCRF (wenn bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer eine Diskrepanz in der Stratazuordnung zwischen der eCRF und dem IVRS vorlag) Verwendung des Per Protocol Sets, sofern bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer eine schwerwiegende Protokollverletzung vorlag Subgruppenanalyse Kovariatenanalyse Untersuchung der Konsistenz des Behandlungseffektes für die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes mittels Wie-Lin-Weissfeld-Methode Aufstellung einer Proportional Hazard-Hypothese anhand des Cox-Modells durch <ul style="list-style-type: none"> visuelle Überprüfung Verwendung der randomisierten Behandlungsgruppe als zeitabhängige Kovariate im Modell <p>Folgende Kovariaten wurden dabei berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stratifizierungsfaktor: LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (< 85 mg/dl, ≥ 85 mg/dl) Geographische Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien-Pazifik) Alter (< 65 J., ≥ 65 J.)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht (männlich/weiblich) ○ Ethnische Herkunft (kaukasisch, nicht-kaukasisch) ○ Vorheriger MI ○ PCSK9-Konzentration zu Studienbeginn ○ LDL-C-Wert zu Studienbeginn ○ Ezetimib-Behandlung zu Studienbeginn • Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorheriger nicht-hämorrhagischer Schlaganfall (ja, nein) ○ Symptomatische pAVK (ja, nein) ○ HDL-C (Quartile) zu Studienbeginn (Q1, Median, Q3) ○ Triglyzeride (Quartile) zu Studienbeginn (Q1, Median, Q3) ○ hsCRP zu Studienbeginn (< 2 mg/l, ≥ 2 mg/l) ○ ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn (ja, nein) ○ Diabetes mellitus Typ I oder II <p>Sensitivitätsanalysen wurden für die folgenden Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer kardiovaskulärer Endpunkt • Sekundärer Schlüsselpunkt • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod • Gesamtmortalität • Zeit bis zum tödlichen oder nicht-tödlichen MI • Zeit bis zum tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall • Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund eines Fortschreitens der Herzinsuffizienz • Zeit bis zum tödlichen oder nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfall oder bis zur transitorischen ischämischen Attacke
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) + LLT</p> <p>a) n = 13.784 b) n = 13.769 c) n = 13.784</p> <p>Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.) + LLT</p> <p>a) n = 13.780 b) n = 13.756 c) n = 13.780</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer: 02/2013 – 01/2017 • Erster randomisierter Patient: 08.02.2013 • Letzter randomisierter Patient: 05.06.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie planmäßig abgeschlossen

a: Nach CONSORT 2010.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (Amgen Inc. 2017c)

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 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOURIER

Studie: FOURIER

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll (Amgen Inc. 2015)	A
Statistischer Analyseplan (Amgen Inc. 2016)	B
Studienbericht (Amgen Inc. 2017c)	C

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:

A, B, C

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans und eines zentralen Randomisierungssystems (IVRS/IWRS). Patienten wurden nach Abschluss der Screening-Phase auf Basis des LDL-C-Wertes (< 85 mg/dl; ≥ 85 mg/dl) und der geografischen Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika und Asien-Pazifik) zu Studienbeginn stratifiziert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Alle Patienten und die Prüfarzte waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Die Studienmedikation und das jeweils zugehörige Placebo hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Alle Patienten und die Prüfarzte waren nach der Randomisierung verblindet, so dass eine doppelte Verblindung gewährleistet wurde. Bis zur finalen Freigabe der klinischen Datenbank fand keine Entblindung statt. Die Studienmedikation und das jeweils zugehörige Placebo hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes 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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum koronaren Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Primärer Kombinationsendpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: sekundärer Schlüsselendpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des LDL-C-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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 dieses Endpunktes relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial 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:
