

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>)*

Amgen GmbH

## **Modul 4 B**

*Erwachsene Patienten mit primärer  
Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und  
nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und  
einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei  
denen medikamentöse und diätetische Optionen zur  
Lipidsenkung ausgeschöpft sind*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamen Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>13</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 14        |
| 4.2 Methodik .....  | 26        |
| 4.2.1 Fragestellung .....   | 26        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....   | 29        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....   | 31        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 32        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 32        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....   | 33        |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....  | 34        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 35        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 37        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                 | 37        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 38        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 52        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....   | 53        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....  | 54        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....  | 56        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....  | 57        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 58        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                         | 58        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 58        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 68        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....   | 71        |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 72        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 73        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 73        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....  | 80        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 81        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....  | 83        |
| 4.3.1.3.1.1 Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 – RCT .....   | 84        |
| 4.3.1.3.1.2 Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu<br>Woche 4 – RCT .....                                    | 89        |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 – RCT ..... | 100 |
| 4.3.1.3.1.4 | Nebenwirkungen – RCT .....   | 121 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....  | 125 |
| 4.3.1.3.2.1 | Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 – RCT .....  | 127 |
| 4.3.1.3.2.2 | Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 – RCT .....  | 128 |
| 4.3.1.3.2.3 | Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 – RCT ..... | 131 |
| 4.3.1.3.2.4 | Nebenwirkungen – RCT .....   | 151 |
| 4.3.1.3.3   | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....  | 152 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....  | 161 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....  | 161 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....  | 161 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....  | 161 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....  | 161 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 162 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 164 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 164 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                       | 164 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....   | 165 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 165 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 165 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 167 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....  | 167 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....  | 167 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....  | 167 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....   | 168 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....  | 168 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....   | 168 |
| 4.3.2.4     | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....  | 168 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....   | 169 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 169 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                      | 170 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                | 180 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....   | 181 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....  | 181 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                      | 181 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 181        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....  | 181        |
| 4.6  | Liste der eingeschlossenen Studien.....  | 183        |
| 4.7  | Referenzliste.....   | 183        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |  | <b>188</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>  |  | <b>193</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |  | <b>195</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>  |  | <b>198</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |  | <b>204</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |  | <b>213</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....   | 21           |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien .....   | 29           |
| Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte .....   | 39           |
| Tabelle 4-4: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 55           |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 58           |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....       | 67           |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                            | 71           |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 72           |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 74           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 76           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 76           |
| Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 81           |
| Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 82           |
| Tabelle 4-14: Operationalisierung von der Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6.....  | 84           |
| Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Vermeidung der Lipidapherese Woche 5 und 6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....               | 85           |
| Tabelle 4-16: Ergebnisse für die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                     | 87           |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von der Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4.....  | 89           |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 90           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 92           |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 93           |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 30\%$ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                     | 94           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50\%$ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 95  |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf $< 100$ mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 96  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf $< 70$ mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 97  |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2.....  | 100 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials von der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 101 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 103 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 104 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 104 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Veränderung der MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 105 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 106 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 107 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit $\geq 5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 108 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 109 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 110 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 111 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen $\geq 5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 112 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 113 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 114 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 115 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung der emotionalen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 116 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des psychischen Wohlbefindens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 117 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von Nebenwirkungen .....  | 121 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 122 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 124 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 124 |
| Tabelle 4-47: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen.....   | 126 |
| Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                 | 127 |
| Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                      | 128 |
| Tabelle 4-50: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 129 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 130 |
| Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 131 |
| Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                             | 132 |
| Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 133 |
| Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                | 134 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                      | 135 |
| Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 137 |
| Tabelle 4-58: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit $\geq 5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 138 |
| Tabelle 4-59: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                    | 139 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 140 |
| Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 141 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 142 |
| Tabelle 4-63: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen $\geq 5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 143 |
| Tabelle 4-64: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....                     | 144 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 145 |
| Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 146 |
| Tabelle 4-67: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 147 |
| Tabelle 4-68: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der emotionalen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                           | 148 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der emotionalen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                 | 149 |
| Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung des psychischen Wohlbefindens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                            | 150 |
| Tabelle 4-71: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 151 |
| Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie APHERESE.....  | 153 |
| Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 162 |
| Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....   | 162 |
| Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 163 |
| Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 163 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 163 |
| Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....   | 165 |
| Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 166 |
| Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 166 |
| Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 168 |
| Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....   | 171 |
| Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 180 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-84: Liste der eingeschlossenen Studien .....  | 183 |
| Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APHERESE.....                               | 204 |
| Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APHERESE ..... | 214 |

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 69           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 70           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzen-Verordnung   |
| ANOVA            | Analysis of Variance   |
| ARR              | Absolute Risikoreduktion   |
| AWG              | Anwendungsgebiet   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for adverse Events   |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation  |
| dl               | Deziliter  |
| eCRF             | Electronic Case Report Form  |
| EMBASE           | Excerpta Medica 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)                                   |
| h                | Stunde(n)  |
| HDL-C            | High-density-Lipoprotein-Cholesterin   |
| ICD              | International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten) |
| ICTRP            | International clinical Trials Registry Platform Search Platform                          |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                         |
| ITT              | Intention-to-treat   |
| IU               | International Unit   |
| IVRS/IWRS        | Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System                        |
| IVUS             | Intravascular Ultrasound (Intravaskulärer Ultraschall)                                   |
| J.               | Jahr(e)  |
| KHK              | Koronare Herzkrankheit   |
| KI               | Konfidenzintervall   |

|         |  |
|---------|--|
| l       | Liter  |
| LDL-C   | Low-density-Lipoprotein-Cholesterin                              |
| LLT     | Lipid-lowering Therapy (Lipidsenkende Therapie)                  |
| LSM     | Least Square Mean  |
| LSMD    | Least Square Mean Difference                                     |
| MCS     | Mental Component Summary (Psychische Summenskala)                |
| MedDRA  | Medical Dictionary for regulatory Activities                     |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online          |
| mg      | Milligramm   |
| mmHg    | Millimeter-Quecksilbersäule                                      |
| ml      | Milliliter   |
| Mo.     | Monat(e)   |
| MTC     | Mixed Treatment Comparison                                       |
| MW      | Mittelwert   |
| MWD     | Mittelwertdifferenz  |
| n.b.    | Nicht berechenbar  |
| NCEP    | National Cholesterol Education Program                           |
| NCI     | National Cancer Institute  |
| NCT     | National clinical Trial  |
| ng      | Nanogramm  |
| OR      | Odds Ratio   |
| pAVK    | Periphere arterielle Verschlusskrankheit                         |
| PCS     | Physical Component Summary (Körperliche Summenskala)             |
| PCSK9   | Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9                      |
| p.o.    | Peroral  |
| PPAS    | Post-primary Analysis Set  |
| PROCAM  | Prospective cardiovascular Munster Study                         |
| q.d.    | Täglich  |
| q.m.    | Monatlich  |
| q.w.    | Wöchentlich  |
| q2w     | Zweiwöchentlich  |
| RCT     | Randomized controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR      | Relatives Risiko   |

|          |  |
|----------|--|
| SAP      | Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)                |
| s.c.     | Subkutan   |
| SD       | Standard Deviation (Standardabweichung)                              |
| SE       | Standard Error (Standardfehler)                                      |
| SF-36 v2 | Short Form-36 Gesundheitsfragebogen Version 2                        |
| SGB      | Sozialgesetzbuch   |
| SOC      | Systemorganklasse (System Organ Class)                               |
| STE      | Surrogate Threshold Effect   |
| STROBE   | STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology |
| SUE      | Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)                       |
| TREND    | Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs      |
| UE       | Unerwünschte(s) Ereignis(se)   |
| US       | United States  |
| 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 B (AWG B) wird die Frage untersucht, wie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>, 140 mg zweiwöchentlich (q2w) subkutan (s.c.) oder 420 mg monatlich (q.m.) s.c.) im Vergleich zur Lipidapherese 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 und
- bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.

Bezogen auf das erste Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab nach § 35a SGB V und dem zugehörigen Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses vom 09.03.2016 repräsentiert die hier genannte Patientenpopulation die im damaligen Beschluss definierte 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).

##### **Datenquellen**

Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens in AWG B war die randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie APHERESE, in der 39 Patienten mit einer optimierten lipidsenkenden Therapie (bestehend aus einer moderaten oder hochdosierten Statintherapie) und einer regelmäßigen Evolocumab- oder Lipidapherese-Therapie behandelt wurden. Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung patienten-relevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität 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 medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren.

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), Excerpta Medica 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 bibliographischen Literaturrecherche noch anhand der Suche in den 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 APHERESE-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**

#### **Morbidität**

##### ***Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6***

Das Ziel der Evolocumab-Therapie war die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 bei Patienten, die gemäß der Studieneinschlusskriterien über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten bereits mit einer Lipidapherese behandelt worden sind. Erreichte ein Patient in Woche 4 einen Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Wert geringer als 100 mg/dl, war nachfolgend keine Lipidapherese mehr erforderlich und der Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 war erreicht. Lag der LDL-C-Werte weiterhin über 100 mg/dl, so wurde die Lipidapherese-Behandlung fortgesetzt.

Im Evolocumab-Arm erreichten 84,2 % der Patienten und im Lipidapherese-Arm 10,0 % der Patienten den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese. Die Vermeidung der Lipidapherese im Lipidapherese-Arm war vermutlich auf die inhärente Variabilität des LDL-C oder die Rebound-Kinetik bei der Behandlung der beiden betroffenen Patienten zurückzuführen, da Frequenz und Art der verwendeten Lipidapherese unverändert geblieben sind und sich daraus keine Erklärung für die Vermeidung der Lipidapherese ableiten lässt. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des Odds Ratios (OR) eine 48-fach höhere Chance, weitere Lipidapherese-Behandlungen zu vermeiden als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (Standardfehler (Standard Error, SE)) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 48,0 (1,0) [7,1; 324,7]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,001). Folglich war Evolocumab der Vergleichstherapie in Bezug auf den primären Studienendpunkt deutlich überlegen. Da die Evolocumab-Therapie zu gleichbleibend niedrigen LDL-C-Werten führte (siehe folgender Abschnitt zur Veränderung des LDL-C-Wertes), ist davon auszugehen, dass die Lipidapherese auch über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hinaus durch die Evolocumab-Therapie vermieden werden kann.

#### ***Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4***

In der Analyse der absoluten und prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes ergab sich zu Woche 4 im Mittel eine Senkung um 76,7 mg/dl bzw. 50,1 % im Evolocumab-Arm. Im Lipidapherese-Arm erfuhren die Patienten hingegen eine Erhöhung des LDL-C-Wertes um 4,3 mg/dl bzw. 2,6 %. Die Erhöhung der LDL-C-Werte im Lipidapherese-Arm lässt sich durch den starken Rebound-Effekt nach der Lipidapherese, d.h. also den Wiederanstieg der LDL-C-Serumkonzentration nach der Behandlung, erklären (siehe auch Modul 3 B). Um diesen erfassen zu können, wurde der LDL-C-Wert im Lipidapherese-Arm stets unmittelbar vor der nächsten Lipidapherese gemessen. Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Behandlungsarmen zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese (prozentuale Veränderung: Mittelwertdifferenz (MWD) (SE) [95 %-KI]: -52,7 (5,6) [-64,2; -41,3]; p-Wert < 0,0001; absolute Veränderung: MWD (SE) [95 %-KI]: -81,0 (9,2) [-99,6; -62,3]; p-Wert < 0,0001).

Für die Beschreibung einer Veränderung des LDL-C-Wertes wurden in Woche 4 zusätzlich Responderanalysen durchgeführt. Hier zeigte sich im Evolocumab-Arm, dass 89,5 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 30 % und 52,6 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 % erzielten. Unter Durchführung einer Lipidapherese erreichte hingegen keiner der Patienten eine LDL-C-Senkung um 30 % oder höher. Die absolute Risikoreduktion (ARR) zeigte einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (Reduktion  $\geq$  30 %: ARR (SE) [95 %-KI]: -89,5 (7,0) [-100,0; -75,7]; Reduktion  $\geq$  50 %: ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für beide Responderanalysen statistisch signifikant (p-Wert jeweils < 0,001).

Hinsichtlich der Analyse zur LDL-C-Schwellenwertunterschreitung konnte unter Behandlung mit Evolocumab bei 84,2 % der Patienten ein LDL-C-Wert von < 100 mg/dl erreicht werden, während unter Durchführung einer Lipidapherese nur 5,3 % der Patienten diesen Schwellenwert unterschritten.

Die Vermeidung der Lipidapherese im Lipidapherese-Arm ist vermutlich auf die inhärente Variabilität des LDL-C oder die Rebound-Kinetik bei der Behandlung der beiden betroffenen Patienten zurückzuführen, da Frequenz und Art der verwendeten Lipidapherese unverändert geblieben sind und sich daraus keine Erklärung für die Vermeidung der Lipidapherese ableiten lässt. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 96-fach höhere Chance, ihren LDL-C-Wert auf unter 100 mg/dl herabzusenken als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 96,0 (1,2) [9,05; 1.018,0]). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant (p-Wert < 0,001).

Der LDL-C-Wert konnte im Evolocumab-Arm mit 52,6 % sogar unter den in europäischen Leitlinien festgelegten Zielwert von 70 mg/dl für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko herabgesenkt werden (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Unter Durchführung einer Lipidapherese erreichte hingegen keiner der Patienten den Zielwert < 70 mg/dl (ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert < 0,001). Damit war eine Behandlung mit Evolocumab im Hinblick auf eine maximal mögliche und nachhaltige LDL-C-Senkung eindeutig erfolversprechender als die durch den starken Rebound-Effekt limitierte Lipidapherese.

#### Gesamtschau Morbidität

Evolocumab senkte die LDL-C-Konzentration stärker und nachhaltiger als die Lipidapherese, so dass für die überwiegende Mehrheit der Patienten eine Lipidapherese in Woche 5 und 6 vermieden werden konnte. Dabei gilt es zu beachten, dass die Vermeidung der Lipidapherese auch in einem direkten Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten steht. Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, das im Vergleich zu medikamentösen Therapien, deren Gabe oral oder subkutan erfolgen kann und somit wenig Zeit beansprucht, ein zeitintensives Verfahren mit invasivem Charakter darstellt (Rosada et al. 2016). Die Entnahme des Blutes mittels Punktion oder über einen Shunt kann schmerzhaft sein und an der entsprechenden Stelle zu weiteren Komplikationen (wie z.B. Infektionen und/oder Schmerzen) führen (Hovland et al. 2011, Klose et al. 2014). Des Weiteren können durch die Lipidapherese Nebenwirkungen wie Frieren, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Schmerzen an der Punktionsstelle, Müdigkeit, Ödeme, Schwindel und Gerinnungsstörungen auftreten (Hudgins et al. 2002, Hovland et al. 2011, Klose et al. 2014). Entsprechend wird die Lipidapherese von den Patienten als unkomfortabel und zeitraubend beschrieben (Reiner 2015). Die allgemeine Lebensgestaltung der Patienten wird durch die aufgeführten Eigenschaften der Lipidapherese stark eingeschränkt, so dass die Lebensqualität erheblich darunter leiden kann (Rosada et al. 2016). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Vermeidung der Lipidapherese als absolut patientenrelevant einzustufen. Die in der APHERESE-Studie erhobenen Daten weisen auch darauf hin, dass die Vermeidung der Lipidapherese durch eine Evolocumab-Therapie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit über den in der Studie erhobenen Zeitraum hinaus andauert. Basierend auf der Senkung der LDL-C-Werte in Woche 4 und der Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 kann daher für die Nutzendimension Morbidität ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

## Lebensqualität

### *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2*

Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36 v2 erhoben. Es lagen für alle Studienteilnehmer auswertbare Fragebögen vor. Die Analyse erfolgte auf Ebene der körperlichen und psychischen Summenscores (Physical Component Summary, PCS und Mental Component Summary, MCS) sowie der dazugehörigen Subdimensionen. Dabei spiegelt ein positiver Wert eine Verbesserung und ein negativer Wert eine Verschlechterung des Gesundheitszustands wider.

Für den Endpunkt Veränderung der PCS zeigte sich nach 6 Wochen eine statistisch signifikante mittlere Veränderung um 1,8 Punkte für Evolocumab und um -2,0 Punkte für die Lipidapherese (MWD (SE) [95 %-KI]: 3,8 (1,4) [1,0; 6,6]; p-Wert = 0,0083). Der Anteil an Patienten mit einer klinischen Verbesserung der PCS um  $\geq 3$  betrug 36,8 % unter einer Evolocumab-Behandlung und nur 5 % unter einer Lipidapherese-Behandlung. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 11-fach höhere Chance, ihre körperliche Gesundheit um mindestens 3 Punkte zu verbessern als Patienten, die sich einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 11,1 (1,1) [1,2; 101,7]). Im Evolocumab-Arm erreichten 26,3 % der Patienten sogar eine klinische Verbesserung des SF-36 v2 – PCS um  $\geq 5$ , wohingegen im Lipidapherese-Arm keiner der Patienten eine derartige Verbesserung seiner körperlichen Gesundheit erzielte (ARR (SE) [95 %-KI]: -26,3 (10,1) [-46,1; -6,5]). Diese statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert = 0,020) sprechen für eine Überlegenheit von Evolocumab im Hinblick auf die körperliche Gesundheit der Patienten.

Bei Betrachtung der Subdimensionen der PCS konnte Evolocumab das Empfinden über die körperliche Funktionsfähigkeit (MWD (SE) [95 %-KI]: 5,3 (2,3) [0,7; 9,9]; p-Wert = 0,0233) und die körperlichen Schmerzen (MWD (SE) [95 %-KI]: 12,9 (6,1) [1,0; 24,9]; p-Wert = 0,0335) signifikant verbessern. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  betrug unter Evolocumab 47,4 % und unter Lipidapherese 15,0 %. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis der OR eine 5-fach höhere Chance, ihre körperliche Funktionsfähigkeit um mindestens 5 Punkte zu verbessern als Patienten unter Lipidapherese (OR (SE) [95 %-KI]: 5,1 (0,8) [1,1; 23,4]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,041). Damit geht zweifelsfrei eine Verbesserung der Lebensqualität einher. Im Hinblick auf die Subdimension körperliche Schmerzen wiesen 42,1 % der Patienten im Evolocumab-Arm und 15,0 % der Patienten im Lipidapherese-Arm eine Verbesserung der körperlichen Schmerzen um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war mit einem p-Wert von 0,082 statistisch nicht signifikant (OR (SE) [95 %-KI]: 4,1 (0,8) [0,9; 19,0]). Dies ist vermutlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, die in die Analyse der Subdimension körperliche Schmerzen einging. Die Ergebnisse zur Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit legen den Schluss nahe, dass sich bei einer höheren Fallzahl auch für die körperlichen Schmerzen vermutlich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Evolocumab-Therapie ergeben hätte.

Bezüglich der Veränderung der MCS traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (MWD (SE) [95 %-KI]: 0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]; p-Wert = 0,9231). Dies bestätigte sich auch nach Analyse der Subdimensionen der MCS. Aufgrund fehlender signifikanter Behandlungsunterschiede der MCS und ihrer Subdimensionen wurde auf die Auswertung der klinischen Relevanz der gemessenen Veränderung der MCS um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte verzichtet. Insgesamt kann von einer Gleichwertigkeit der Therapien in Bezug auf die psychische Gesundheit ausgegangen werden.

### Gesamtschau Lebensqualität

Für die Nutzendimension Lebensqualität zeigte sich in der Gesamtschau eine signifikante Verbesserung der körperlichen Gesundheit durch eine Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese. Die Patienten profitierten insbesondere im Hinblick auf ihre körperliche Funktionsfähigkeit und ihre körperlichen Schmerzen von einer Therapie mit Evolocumab. Daher wird für die Nutzendimension Lebensqualität ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Nebenwirkungen**

Aufgrund der kurzen Studiendauer wurden erwartungsgemäß insgesamt nur wenige unerwünschte Ereignisse (UE) verzeichnet. In der Zielpopulation wurde unter Behandlung mit Evolocumab bei 10 Patienten (52,6 %) und unter Durchführung einer Lipidapherese bei 8 Patienten (40,0 %) mindestens ein UE dokumentiert (OR (SE) [95 %-KI]: 1,7 (0,7) [0,5; 5,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,527).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei zwei Patienten (10,0 %) im Lipidapherese-Arm auf. Bei den SUE handelte es sich um eine myokardiale Ischämie (Grad 3) und einen Atemstillstand (Grad 4; Patient hörte infolge eines Sturzes kurzzeitig auf zu atmen). Laut Einschätzung der Prüfer stand keines der SUE in einem kausalen Zusammenhang mit der Lipidapherese als Behandlungsform oder mit der Studiendurchführung. Der Evolocumab-Arm hatte keine SUE zu verzeichnen.

Die Evolocumab-Behandlung ging in 10,5 % der Fälle mit einer Hypersensitivitätsreaktion einher. Da unter Durchführung einer Lipidapherese kein körperfremdes Protein injiziert wurde, waren erwartungsgemäß keine derartigen Vorfälle zu verzeichnen. Es wurden keine UE beobachtet, die zu Reaktionen an der Einstichstelle, zu neurokognitiven Beeinträchtigungen, zu Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen, zu diabetesbezogenen Vorfällen, zum Studienabbruch oder gar zum Tod führten. Es ist weiterhin anzumerken, dass aufgrund der geringen Ereigniszahlen teilweise keine Effektschätzer berechnet werden konnten.

*Gesamtschau Nebenwirkungen*

Es bestehen **keine Hinweise** auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Fallzahlen lassen die Ergebnisse insgesamt auf ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit von Evolocumab schließen.

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

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                     |                             |                                | p-Wert  | Ausmaß<br>Zusatznutzen |
|---|---|--|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|------------------------|
| <i>APHERESE</i>   |   |  |                               |                             |                                |         |                        |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>OR (SE)</b><br>[95 %-KI]   | <b>RR (SE)</b><br>[95 %-KI] | <b>ARR (SE)</b><br>[95 %-KI]   |         |                        |
| Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6 | 16 (84,2)/19  | 2 (10,0)/20  | 48,0 (1,0)<br>[7,1; 324,7]    | 8,4 (0,7)<br>[2,2; 31,8]    | -74,2 (10,7)<br>[-95,2; -53,2] | < 0,001 | beträchtlich           |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>MWD (SE)</b><br>[95 %-KI]  |                             |                                |         |                        |
| Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4   |   |  |                               |                             |                                |         |                        |
| Prozentuale Veränderung   | 19 (100,0)/19   | 19 (95,0)/20   | -52,7 (5,6)<br>[-64,2; -41,3] |                             |                                | < 0,001 | beträchtlich           |
| Absolute Veränderung  | 19 (100,0)/19   | 19 (95,0)/20   | -81,0 (9,2)<br>[-99,6; -62,3] |                             |                                | < 0,001 | beträchtlich           |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>OR (SE)</b><br>[95 %-KI]   | <b>RR (SE)</b><br>[95 %-KI] | <b>ARR (SE)</b><br>[95 %-KI]   |         |                        |
| Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4   |   |  |                               |                             |                                |         |                        |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 30 %   | 17 (89,5)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                          | n.b.                        | -89,5 (7,0)<br>[-100,0; -75,7] | < 0,001 | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 50 %   | 10 (52,6)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                          | n.b.                        | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2] | < 0,001 | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 100 mg/dl   | 16 (84,2)/19  | 1 (5,3)/19   | 96,0 (1,2)<br>[9,05; 1.018,0] | 16,0 (1,0)<br>[2,4; 108,9]  | -78,9 (9,8)<br>[-98,2; -59,7]  | < 0,001 | beträchtlich           |

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

| Endpunkte  | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                           |                                    |                                     | p-Wert  | Ausmaß<br>Zusatznutzen |
|--|---|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------|
|  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl   | 10 (52,6)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                                | n.b.                               | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2]      | < 0,001 | beträchtlich           |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>MWD (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung in Summenscores  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung der PCS  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 3,8 (1,4)<br>[1,0; 6,6]             |                                    |                                     | 0,0083  | beträchtlich           |
| Veränderung der MCS  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 0,3 (2,7)<br>[-5,0; 5,5]            |                                    |                                     | 0,9231  | nicht belegt           |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>OR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b>  | <b>RR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>ARR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |         |                        |
| Anteil mit Verbesserung in Summenscores  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3  | 7 (36,8)/19   | 1 (5,0)/20   | 11,1 (1,1)<br>[1,2; 101,7]          | 7,37 (1,0)<br>[1,0; 54,4]          | -31,8 (12,1)<br>[-55,5; -8,1]       | 0,020   | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5  | 5 (26,3)/19   | 0 (0,0)/20   | n.b.                                | n.b.                               | -26,3 (10,1)<br>[-46,1; -6,5]       | 0,020   | beträchtlich           |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>MWD (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung in Subdimensionen der PCS  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 5,3 (2,3)<br>[0,7; 9,9]             |                                    |                                     | 0,0233  | beträchtlich           |
| Veränderung der körperlichen Rollenfunktion  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 4,3 (5,3)<br>[-6,2; 14,8]           |                                    |                                     | 0,4199  | nicht belegt           |

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

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                          |                                    |                                     | p-Wert | Ausmaß<br>Zusatznutzen |
|---|---|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------|
| Veränderung der körperlichen Schmerzen                      | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 12,9 (6,1)<br>[1,0; 24,9]          |                                    |                                     | 0,0335 | beträchtlich           |
| Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung          | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 5,9 (4,1)<br>[-2,1; 13,8]          |                                    |                                     | 0,1500 | nicht belegt           |
| Veränderung in Subdimensionen der MCS                       |   |  |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| Veränderung der Vitalität                                   | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 6,1 (4,3)<br>[-2,3; 14,5]          |                                    |                                     | 0,1563 | nicht belegt           |
| Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit                 | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 2,7 (7,4)<br>[-11,8; 17,2]         |                                    |                                     | 0,7168 | nicht belegt           |
| Veränderung der emotionalen Rollenfunktion                  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | -3,3 (5,3)<br>[-13,8; 7,1]         |                                    |                                     | 0,5292 | nicht belegt           |
| Veränderung des psychischen Wohlbefindens                   | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 4,4 (4,1)<br>[-3,6; 12,4]          |                                    |                                     | 0,2806 | nicht belegt           |
| <b>Lebensqualität</b>                                       |   |  | <b>OR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>RR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>ARR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |        |                        |
| Anteil mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit |   |  |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3               | 9 (47,4)/19   | 3 (15,0)/20  | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]           | 3,2 (0,8)<br>[1,0; 9,9]            | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0]       | 0,041  | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5               | 9 (47,4)/19   | 3 (15,0)/20  | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]           | 3,2 (0,8)<br>[1,0; 9,9]            | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0]       | 0,041  | beträchtlich           |
| Anteil mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen          |   |  |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3               | 8 (42,1)/19   | 3 (15,0)/20  | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]           | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0]            | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1]        | 0,082  | nicht belegt           |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5               | 8 (42,1)/19   | 3 (15,0)/20  | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]           | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0]            | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1]        | 0,082  | nicht belegt           |

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

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß               |                         |                               | p-Wert | Ausmaß<br>Zusatznutzen    |
|---|---|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------|---------------------------|
| Nebenwirkungen  |   |  | OR (SE)<br>[95 %-KI]    | RR (SE)<br>[95 %-KI]    | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         |        |                           |
| Gesamtrate UE   | 10 (52,6)/19  | 8 (40,0)/20  | 1,7 (0,7)<br>[0,5; 5,9] | 1,3 (0,4)<br>[0,7; 2,6] | -12,6 (15,8)<br>[-43,7; 18,4] | 0,527  | kein zusätzlicher Schaden |
| Gesamtrate SUE  | 0 (0,0)/19  | 2 (10,0)/20  | n.b.                    | n.b.                    | n.b.                          | n.b.   | nicht quantifizierbar     |
| UE, die zum Studienabbruch führten  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| UE, die zum Tod führten   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| UE von besonderem Interesse   |   |  |                         |                         |                               |        |                           |
| Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse   | 2 (10,5)/19   | 0 (0,0)/20   | n.b.                    | n.b.                    | n.b.                          | n.b.   | nicht quantifizierbar     |
| UE an Einstichstelle  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| Neurokognitive Ereignisse   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| Diabetesbezogene Ereignisse   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| <p>a: Anzahl Patienten mit Ereignis.<br/> b: Prozentangaben händisch berechnet.<br/> c: Anzahl Patienten im Studienarm.<br/> Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quellen: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a)</p> |   |  |                         |                         |                               |        |                           |

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

Zusammenfassend liegt für Evolocumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzen-Verordnung (AM-NutzenV) unter Berücksichtigung des (sehr) hohen kardiovaskulären Risikos der Patienten und des therapeutischen Ziels der Behandlung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Evolocumab eröffnet erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, eine Chance auf:

- die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 mit der Perspektive einer Vermeidung der Lipidapherese über den Studienzeitraum hinaus aufgrund der Konstanz der LDL-C-Senkung durch Evolocumab,
- eine konstante Senkung des LDL-C-Wertes um ca. 53 %,
- eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten im Sinne der Verbesserung ihrer körperlichen Gesundheit (PCS des SF-36 v2), und zwar insbesondere im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit und die körperlichen Schmerzen und
- ein insgesamt ausgeglichenes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit.

## 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 wurde für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, die alle medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft haben und ihre LDL-C-Zielwerte dennoch 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.) wird 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 B adressiert Patientenpopulation 2, bei der medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden nur Patienten betrachtet, die Statine vertragen. Patientenpopulation 1 wird in Modul 4 A adressiert.

Bezogen auf das erste Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab nach § 35a SGB V und dem zugehörigen Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses vom 09.03.2016 repräsentiert die hier genannte Patientenpopulation 2 die im damaligen Beschluss definierte 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).

Patientenpopulation 1 entspricht der im damaligen Beschluss definierten Patientenpopulation a1 (a1: Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt).

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.) ist die zu bewertende Intervention, auf deren Basis Nutzen und Zusatznutzen dargestellt und nachgewiesen wurden (Amgen Europe B.V. 2017).

### **Vergleichstherapie**

Eine Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie wird als „ultima ratio“ bei der Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, angesehen. Die Lipidapherese wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Zuge der ersten Nutzenbewertung von Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt und wird daher auch für dieses Dossier als ZVT herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

### **Endpunkte**

Nutzen und Zusatznutzen wurden auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit den SUE im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkung abgebildet.

### **Studientyp**

Die Ableitung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab erfolgte auf Grundlage der randomisierten, aktivkontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie APHERESE. In der Studie APHERESE wurde Evolocumab mit der Lipidapherese verglichen. Eine bestehende lipidsenkende Hintergrundtherapie wurde in beiden Therapiearmen verabreicht.

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

Wie groß sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind?

#### 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, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind | 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.) gemäß Zulassung   | Intervention abweichend   | Zieltechnologie der Nutzenbewertung                        |
| 3         | Komparator                   | Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie   | Intervention abweichend   | -  |
| 4         | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens ein Endpunkt aus den Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>  | Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit und Nebenwirkungen verwendet werden können | Auswahl der Nutzendimensionen nach Vorgaben der VerfO G-BA |

| Kriterium   |                 | Einschlusskriterium   | Ausschlusskriterium  | Details   |
|---|-----------------|---|--|---|
| 5   | Studientyp      | Randomisierte kontrollierte, klinische Studien  | Studien, die nicht-randomisiert, nicht-kontrolliert oder klinisch sind   | Gemäß § 5 Absatz 3 Verfo G-BA ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) |
| 6   | Studiendauer    | ≥ 4 Wo.   | Studiendauer abweichend  | Erreichen des primären Endpunktes nach 4-6 Wo. erwartet   |
| 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)  |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Europe B.V. 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017) |                 |   |  |   |

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Zielpopulation (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind) entsprechen dem zugelassenen AWG (Amgen Europe B.V. 2017). Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung als Einschlusskriterium gewählt (Amgen Europe B.V. 2017). Das aktive Therapeutikum bestand aus der Gabe von Evolocumab. Eine bestehende Hintergrundtherapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln war erforderlich. Die Wahl der ZVT wurde dem G-BA-Beratungsgespräch, das im Zuge der ersten Nutzenbewertung stattfand, 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 Studien (Randomized controlled Trials, RCT) betrachtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Gemäß der European Medicines Agency sollte die Dauer der Studien für medikamentöse lipidsenkende Therapien mindestens 3 Monate umfassen, um die reduzierende Wirkung auf die Blutfettwerte untersuchen zu können. Vorzugsweise sollte die Studiendauer aber bis zu 1 Jahr betragen, damit auch patientenrelevante Veränderungen beobachtet werden können (European Medicines Agency 2016).

Dieser Empfehlung steht allerdings entgegen, dass die Festlegung der Mindeststudiendauer generell nicht nur im Hinblick auf die zugrunde liegende Erkrankung, sondern v.a. im Hinblick auf den zu beobachtenden Effekt gewählt werden sollte. Als Einschlusskriterium wurde im vorliegenden AWG B eine Studiendauer von  $\geq 4$  Wochen gewählt. Die Wahl dieser Studiendauer ist darin begründet, dass das Erreichen des relevanten primären Endpunktes (Vermeidung der Lipidapherese) bereits nach 4 bis 6 Wochen zu erwarten war. Diese Erwartung basierte auf den Ergebnissen diverser Studien des PROFICIO-Studienprogramms zu Evolocumab, aus denen hervorging, dass eine starke Senkung des LDL-C-Wertes bei nahezu allen Patienten bereits nach 4 Wochen durch eine Behandlung mit Evolocumab eintritt (Blom et al. 2014, Robinson et al. 2014, Raal et al. 2015, Sabatine et al. 2015, Sabatine et al. 2017).

Da die Beurteilung zum primären Endpunkt, die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6, auf Basis der gemessenen LDL-C-Werte in Woche 4 erfolgte, wurde eine Studiendauer von  $\geq 4$  Wochen als Einschlusskriterium für angemessen erachtet. Hierbei ist zusätzlich zu beachten, dass eine Weiterbehandlung mittels Lipidapherese, welche Einschränkungen und Belastungen für den Patienten zur Folge hat, ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, sofern sie mit anderen Therapiemaßnahmen vermieden werden kann. Selbst eine Studie mit längerer Laufzeit hätte im Falle bestehender Therapieoptionen einen Therapieabbruch bzw. -wechsel ermöglichen müssen.

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

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

#### **4.2.3 Informationsbeschaffung**

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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  
URL: <http://www.ClinicalTrials.gov/>
- EU Clinical Trials Register  
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- International Clinical Trials Registry Platform 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 über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) beurteilt.

Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung – ggf. unter Einbeziehung eines dritten unabhängigen Bewerter – bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. 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 sind getrennt nach den unterschiedlichen Datenbanken 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 Dokumenten zur Studie APHERESE (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan (SAP), Studienbericht).

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 im Studienprotokoll herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einstufung als niedrig 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 u.a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen APHERESE-Studie 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 Studie (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

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

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Gegenstand der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ist die APHERESE-Studie (20140316; NCT02585895).

#### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation 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
- Alter
- Geografische Region

##### *Krankheitsspezifische Charakteristika*

- LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung
- LDL-C zu Studienbeginn
- Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (KHK) zu Studienbeginn  $\geq 2$
- Kardiovaskuläres National Cholesterol Education Program (NCEP)-Hochrisiko
- Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

### Patientenrelevanz, Validität 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 Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit SUE in der Nutzendimension Nebenwirkungen abgebildet. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-3):

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

| Nutzendimension       | Endpunkte   |
|-----------------------|---|
| <i>APHERESE</i>       |   |
| <b>Morbidität</b>     | Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6<br>Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes</li> <li>• Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes</li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um <math>\geq 30\%</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf <math>&lt; 100\text{ mg/dl}</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf <math>&lt; 70\text{ mg/dl}</math></li> </ul>   |
| <b>Lebensqualität</b> | Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in den Summenscores               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der PCS</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der MCS</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in Subdimensionen der PCS               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der körperlichen Rollenfunktion</li> <li>○ Veränderung der körperlichen Schmerzen</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen <math>\geq 5</math></li> </ul> </li> </ul> |

| Nutzendimension   | Endpunkte  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung</li> <li>● Veränderung in Subdimensionen der MCS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der Vitalität</li> <li>○ Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Veränderung der emotionalen Rollenfunktion</li> <li>○ Veränderung des psychischen Wohlbefindens</li> </ul> </li> </ul>   |
| Nebenwirkungen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gesamtrate UE</li> <li>● Gesamtrate SUE</li> <li>● UE, die zum Studienabbruch führten</li> <li>● UE, die zum Tod führten</li> <li>● UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse</li> <li>○ UE an Einstichstelle</li> <li>○ Neurokognitive Ereignisse</li> <li>○ Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen</li> <li>○ Diabetesbezogene Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>Quelle: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a)</p> |  |

### Mortalität

Die Mortalität war nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt definiert und wurde somit nicht im Rahmen der Studie untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit den SUE als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunkts erfasst (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

### Morbidität

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

- Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Woche 5 und 6
- Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4
  - Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes
  - Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes
  - Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um  $\geq 30\%$
  - Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um  $\geq 50\%$
  - Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf  $< 100\text{ mg/dl}$
  - Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf  $< 70\text{ mg/dl}$

## ***Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6***

### *Patientenrelevanz*

Die Lipidapherese wird bei Patienten angewandt, wenn alle Behandlungsoptionen zur Lipidsenkung, sowohl medikamentöse als auch diätetische, ausgeschöpft sind und diese nicht zur gewünschten Reduktion des LDL-C-Spiegels geführt haben. Bei dauerhaft hohen LDL-C-Werten wird die Anwendung der Lipidapherese als „ultima ratio“ in verschiedenen Leitlinien und Publikationen empfohlen (Catapano et al. 2016, Landmesser et al. 2016). Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei welchem das Blut der Patienten während des Zeitraums der extrakorporalen Prozedur kontinuierlich entnommen, von Bestandteilen wie LDL-C (aber auch von vom Körper benötigten Molekülen, wie z.B. an der Gerinnung beteiligter Proteine oder protektiver Antikörper) gereinigt und den Patienten unmittelbar wieder zugeführt wird (Julius 2016). Im Vergleich zu medikamentösen Therapien, deren Gabe oral oder subkutan erfolgen kann und somit wenig Zeit beansprucht, ist die Lipidapherese ein zeitintensives Verfahren mit invasivem Charakter (Rosada et al. 2016).

Das gesamte Verfahren, das einer umfangreichen Vorbereitung bedarf (z.B. Gefäßanschluss) dauert pro Sitzung etwa 1,5 bis 4 Stunden (Julius 2016). Aufgrund des Einsetzens des Wiederanstiegs der LDL-Serumkonzentration (Rebound-Effekt) nach 3 bis 4 Tagen muss die Lipidapherese wöchentlich oder zweiwöchentlich durchgeführt werden (siehe Modul 2) (Hudgins et al. 2002, Thompson 2008, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011, Klose et al. 2014, Rosada et al. 2016). In Deutschland wird die Lipidapherese im Durchschnitt wöchentlich durchgeführt (Ertl et al. 2016). Apherese-Patienten mit schlechten Venenverhältnissen benötigen oft einen sogenannten Shunt (Heyse et al. 1982, Moriarty 2006a, Moriarty 2006b, Watts et al. 2009). Dies kann allerdings schmerzhaft sein und zu Komplikationen, wie Blutungen, Infektionen, Hautirritationen, aber auch zu Thrombosen oder peripherer Ischämie führen (Heyse et al. 1982, Hovland et al. 2011, Klose et al. 2014).

Des Weiteren können durch die Lipidapherese Nebenwirkungen wie Frieren, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Ödeme, Schwindel und Gerinnungsstörungen auftreten. Entsprechend wird die Lipidapherese von den Patienten als unkomfortabel und zeitraubend beschrieben (Reiner 2015). Die allgemeine Lebensgestaltung der Patienten wird durch die aufgeführten Eigenschaften der Lipidapherese stark eingeschränkt, so dass die Lebensqualität erheblich darunter leidet (Rosada et al. 2016).

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Vermeidung der Lipidapherese durch die Behandlung mit Evolocumab als patientenrelevant einzustufen. Letztere ist weder invasiv, noch zeitintensiv. Darüber hinaus belastet sie die Patienten weniger und schränkt diese auch nicht in vergleichbarem Umfang in ihrem Alltag ein. Diese positiven Effekte einer Behandlung mit Evolocumab nach vorheriger andauernder Lipidapherese-Behandlung werden in der vorliegenden Studie APHERESE bestätigt.

Zusätzlich ist zu beachten, dass es ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, die Lipidapherese nach Woche 4 weiterzuführen, da sie mit großen Belastungen für den Patienten einhergeht. Selbst bei einer längeren Studienlaufzeit müsste die Weiterbehandlung mit einer Lipidapherese aus ethischer Sicht abgebrochen werden, wenn alternative Therapien zur Verfügung stehen.

#### *Validität*

Die Validität des Endpunktes Vermeidung der Lipidapherese ist durch die eindeutige und objektive Operationalisierung gegeben.

#### *Operationalisierung*

Das Ziel der Evolocumab-Therapie war die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 bei Patienten, die gemäß der Studieneinschlusskriterien über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten zuvor bereits mit einer Lipidapherese behandelt worden sind. Generell ist das Behandlungsziel der Lipidapherese eine rasche und deutliche Absenkung des LDL-C-Wertes, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. Den europäischen Leitlinien zufolge ist bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko ein Zielwert von < 70 mg/dl anzustreben. Für die APHERESE-Studie wurde ein LDL-C-Schwellenwert von < 100 mg/dl angesetzt (auch wenn der Großteil der Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies). Erreichte ein Patient in Woche 4 einen LDL-C-Wert unter 100 mg/dl, war in Woche 5 (Therapiefrequenz von q.w. vor Studienbeginn) bzw. in Woche 6 (Therapiefrequenz von q2w vor Studienbeginn) keine Lipidapherese mehr erforderlich und der Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese war erreicht.

#### ***Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4***

##### *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 (Lipid-lowering Therapy, LLT) 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 KHK, 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 KHK-Fällen (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 den Patienten mit einer Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie und moderat erhöhten LDL-C-Werten gibt es auch Patienten mit familiären Formen der Hypercholesterinämie (homozygote oder heterozygote familiäre Hypercholesterinämie). Die familiäre Hypercholesterinämie ist mit einer starken Erhöhung des LDL-C-Plasmaspiegels assoziiert und führt zu einem bis zu 20-fach erhöhten Lebenszeitrisiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (Hopkins 2010, Goldberg et al. 2011). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist in der Gruppe der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie um den Faktor 6 höher als das Risiko in der Gruppe mit der nicht-familiären Form (Benn et al. 2012). Bedingt ist dies durch das vorzeitige Erreichen des Grenzwertes zur kumulativen LDL-C-Menge von 160 mg/dl, welcher für die Entstehung einer KHK maßgeblich ist (Nordestgaard et al. 2013). Dieser Grenzwert wird aufgrund der von Geburt an erhöhten LDL-C-Konzentrationen bei Patienten mit heterozygoter und homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bereits in jungen Jahren erreicht und bleibt i.d.R. lebenslang bestehen, wodurch es zu einem frühzeitigen Auftreten einer KHK kommen kann (Horton et al. 2009, Hopkins et al. 2011, Bell et al. 2012). Eine starke Senkung des LDL-C ist aufgrund des beschriebenen kausalen Zusammenhangs zwischen anhaltend hohen LDL-C-Werten, der Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen daher eindeutig geboten.

Neben dem kausalen Zusammenhang zwischen dem LDL-C, der Atherosklerose und den kardiovaskulären Ereignissen hat ein anhaltend hohes LDL-Niveau auch 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 Hypercholesterinämie (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 (Friedewald et al. 1972).

#### *Operationalisierung*

Zur Bewertung der Veränderung des LDL-C-Wertes in der APHERESE-Studie wurden die LDL-C-Werte zu Studienbeginn, definiert als erster Tag der Gabe der Studienmedikation, mit denen nach vierwöchiger Behandlung mit Evolocumab oder mit Lipidapherese verglichen. Anschließend wurden die Differenzen der LDL-C-Werte innerhalb der Behandlungsarme mit den LDL-C-Werten zwischen den Armen verglichen. Im Lipidapherese-Arm fand die letzte Lipidapherese-Behandlung je nach Zuteilung der Therapiefrequenz (q.w. oder q2w) 1 oder 2 Wochen vor dem Erhebungszeitpunkt von 4 Wochen ( $\pm 1$  Tag) statt. Im Evolocumab-Arm (140 mg q2w s.c.) lag zum Erhebungszeitpunkt von 4 Wochen die letzte Evolocumab-Einnahme 2 Wochen zurück. Die letzte Lipidapherese-Behandlung der Patienten im Evolocumab-Arm wurde vor der Randomisierung durchgeführt und lag damit zum Erhebungszeitpunkt 5 oder 6 Wochen zurück.

Zur Messung des LDL-C-Wertes wurden den Studienteilnehmern im nüchternen Zustand (mindestens 9 Stunden) Blutproben bei vorab festgelegten Visiten entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Hierbei ist zu beachten, dass die Blutentnahme unmittelbar vor Durchführung einer Lipidapherese bzw. vor Evolocumab-Einnahme stattfand. Somit war davon auszugehen, dass sich der Rebound-Effekt im Lipidapherese-Arm in den LDL-C-Werten widerspiegelte. In der APHERESE-Studie erfolgte die Blutentnahme zur LDL-C-Wert-Bestimmung beim Screening, zu Studienbeginn und in Woche 4, 6, 22 und 24. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 4 war als sekundärer Endpunkt und die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 4 war als explorativer Endpunkt definiert. Fehlende Werte zu Woche 4 wurden durch Werte zu Woche 6 imputiert. Da die Studie ab Woche 6 mit einer einarmigen Evolocumab-Behandlung fortgeführt wurde, wurden die Zeitpunkte Woche 6, 22 und 24 für die Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

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 High-density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) bestimmt werden.

Den europäischen Leitlinien zufolge ist bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko ein Zielwert von  $< 70$  mg/dl bzw. eine LDL-C-Reduktion von  $\geq 50$  % anzustreben, wenn der LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl nicht zu erreichen ist (Catapano et al. 2016, Landmesser et al. 2016). Daher wurden Responderanalysen bezüglich des Anteils an Patienten mit einem LDL-Zielwert  $< 70$  mg/dl und bezüglich des Anteils an Patienten mit einer LDL-C-Reduktion  $\geq 50$  % durchgeführt. Letztere war im SAP der APHERESE-Studie a priori definiert.

Im Zuge der Analyse zur Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 wurde des Weiteren die Schwellenwerterreichung von  $< 100$  mg/dl als Endpunkt ausgewertet. Darüber hinaus wurde der im SAP a priori definierte Endpunkt Anteil der Patienten mit einer LDL-C-Reduktion  $\geq 30$  % analysiert.

## Lebensqualität

Die Nutzendimension Lebensqualität wurde in der Studie APHERESE anhand des folgenden patientenrelevanten Endpunktes operationalisiert:

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2
  - Veränderung in Summenscores
    - Veränderung der PCS
    - Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS  $\geq 3$
    - Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS  $\geq 5$
    - Veränderung der MCS
  - Veränderung in Subdimensionen der PCS
    - Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit
    - Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 3$
    - Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 5$
    - Veränderung der körperlichen Rollenfunktion
    - Veränderung der körperlichen Schmerzen
    - Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 3$
    - Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 5$
    - Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung
  - Veränderung in Subdimensionen der MCS
    - Veränderung der Vitalität
    - Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit
    - Veränderung der emotionalen Rollenfunktion
    - Veränderung des psychischen Wohlbefindens

### ***Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2***

#### *Patientenrelevanz*

Im Vergleich zu medikamentösen Therapien, deren Gabe oral oder subkutan erfolgen kann und somit wenig Zeit beansprucht, ist die Lipidapherese ein zeitintensives Verfahren mit invasivem Charakter (Rosada et al. 2016). Sie wird auch von den Patienten als unkomfortabel und zeitraubend beschrieben (Reiner 2015). Die Entnahme des Blutes kann Schmerzen und/oder Nebenwirkungen wie Frieren, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Schmerzen an der Punktionsstelle, Müdigkeit, Ödeme oder Schwindel zur Folge haben (Hudgins et al. 2002, Hovland et al. 2011, Klose et al. 2014). Damit geht die Durchführung einer Lipidapherese mit einer relevanten und dauerhaften physischen Belastung einher. Dieser Belastung kann auch nicht hinreichend durch eine Änderung des Verfahrens oder eine ergänzende medikamentöse Therapie entgegengewirkt werden.

Neben der körperlichen tritt allerdings auch eine psychische Belastung zu Tage, welche die Lebensqualität deutlich vermindern kann. Beispielsweise ist die Angst vor möglichen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten, die sich einer Lipidapherese unterziehen müssen, sehr hoch (Schmid et al. 2015b, Schmid et al. 2015a). Dies liegt v.a. an dem Wissen um die Bedeutung und die möglichen Konsequenzen anhaltend hoher LDL-C-Werte und die damit verbundene Ungewissheit (Schmid et al. 2015b, Schmid et al. 2015a). Gerade letztere kann für die Patienten sehr belastend sein (Schmid et al. 2015b, Schmid et al. 2015a).

Die genannten Gründe machen klar, dass eine subkutane Verabreichung einer nicht-invasiven Therapie mit gleichermaßen erfolgreicher lipidsenkender Wirkung die Lebensqualität der Patienten bedeutend steigern würde (Reiner 2015). Dieser positive Effekt auf die Lebensqualität von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Behandlung mittels Lipidapherese wurde auch bereits in einer kürzlich erschienenen Studie berichtet (Lappegard et al. 2016). Demnach wird die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten im Indikationsgebiet einerseits durch den Erfolg der Lipidsenkung, aber andererseits auch durch das nicht-invasive und zeitsparende Behandlungsprozedere erzielt. Dies macht klar, dass eine Umstellung der Behandlungsmethodik von einer invasiven auf eine nicht-invasive Therapie eine klare Verbesserung der Lebensqualität für Patienten bedeutet. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO ist eine Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevanter therapeutischer Effekt zu beurteilen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

### *Validität*

Der SF-36 v2 ist ein häufig genutzter, validierter, generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Grady et al. 2011, Graesdal et al. 2012, Lim et al. 2014). Er ergänzt die klinischen Effektparameter spezifischer Erkrankungen um die Bewertung klinisch nicht-messbarer oder unbekannter Faktoren mit Auswirkungen auf die Lebensqualität. Zudem ist der SF-36 v2 ein sehr verlässliches Messinstrument, das die Lebensqualität verschiedener Patientenpopulationen zuverlässig zu unterscheiden vermag (Ellert et al. 2013). Die Erfassung der Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen.

### *Operationalisierung*

In der Studie APHERESE wurde die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des SF-36 v2 erfasst. Beim SF-36 v2-Fragebogen handelt es sich um ein indikationsübergreifendes Instrument, durch das die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, die körperlichen Schmerzen, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion sowie das psychische Wohlbefinden der Patienten gemessen werden können. Aus diesen 8 Subdimensionen können 2 Summenscores gebildet werden. Diese sind der körperliche Summenscore (PCS, bestehend aus den Subdimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung) und der mentale Summenscore (MCS, bestehend aus den Subdimensionen Vitalität, soziale

Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden). Das Ergebnis der Messung kann anschließend auf den Wertebereich 0 bis 100 standardisiert werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Die klinische Relevanz einer Verbesserung der Summenscores PCS und MCS um mindestens 3 Punkte wurde im Manual zur Anwendung des SF-36 v2 beschrieben (Ware 2007). Im Indikationsgebiet der kardiovaskulären Erkrankungen kommen Schwellenwerte zwischen 3 und 5 Punkten zur Anwendung. Eine US-amerikanische Studie mit 2.524 Patienten nach durchgeführter Herz-Operation stufte eine Veränderung um 3 Punkte auf der Ebene der PCS und MCS als klinisch relevant ein (Grady et al. 2011). Eine Auswertung zu 127 US-amerikanischen Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz sah eine Veränderung von 2 bis 3 Punkten im SF-36 v2-Fragebogen als klinisch relevant an (Lim et al. 2014). Eine umfangreiche US-amerikanische Studie an Patienten mit KHK, die unterschiedliche Fragebögen zur Lebensqualität einbezog, kam zu dem Schluss, dass eine klinisch relevante Veränderung eine Veränderung von mindestens 5 Punkten im SF-36 v2 erfordert (Garster et al. 2009). Auch nach einer Studie zur Lebensqualität von 2.253 Schlaganfall-Patienten im Vereinigten Königreich ist eine Veränderung von 5 Punkten im SF-36 v2-Fragebogen als klinisch relevant anzusehen (Dorman et al. 1998).

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden für das vorliegende Dossier Responderanalysen durchgeführt, die eine Verbesserung von  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkten auf der Werteskala darstellen. Eine Responderanalyse zu klinisch relevanten Unterschieden wurde nur durchgeführt, sofern die Hauptanalysen zur Veränderung der MCS, PCS oder der Subdimensionen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergaben.

### **Nebenwirkungen**

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

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Tod 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. Die therapiebedingten UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Therapie bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.

Die Sicherheitsparameter Gesamtrate der UE, Gesamtrate der SUE und UE, die zum Studienabbruch oder die zum Tod führten sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels. Gemäß AM-NutzenV handelt es sich bei diesen um patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verringerung von Nebenwirkungen führt (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 19.1 oder folgende) erhoben. Die UE wurden gemäß MedDRA narrow search term kodiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (preferred term) dargestellt. Der Schweregrad wurde nach National Cancer Institute (NCI) common Technology Criteria of adverse Events (CTCAE) (Version 4.0) klassifiziert. Die Endpunkte entsprechen somit internationalen Standards und sind als valide anzusehen.

### *Operationalisierung*

Als UE wurden alle medizinischen UE erfasst, die bei einem Patienten während der APHERESE-Studie auftraten. Die UE mussten dabei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Als UE wurden auch Ereignisse betrachtet, die eine bereits vorhandene medizinische Erkrankung aggraviert hatten.

Die Gesamtrate der UE war in der APHERESE-Studie operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, die während der Studiendauer von 6 Wochen auftraten.

Die Gesamtrate der SUE war operationalisiert als die Rate der Patienten mit mindestens einem SUE, die während der Studiendauer von 6 Wochen auftraten. 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 ein Geburtsdefekt
- Ein anderes schwerwiegendes klinisches Ereignis

Aufgrund der großen Bedeutung für die Sicherheit und um die Mortalität abzubilden, wurden UE, die während der Studiendauer von 6 Wochen 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 innerhalb der Studiendauer von 6 Wochen abbrechen. Wenn ein Patient die Therapie vorzeitig beendete oder die Einwilligungserklärung zurückzog, wurde der Grund im elektronisch klinischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die eine wirkstoffgruppen- oder indikationsspezifische besondere Bedeutung aufwiesen, wurden an dieser Stelle als UE bezeichnet und a priori definiert. Die UE von besonderem Interesse umfassten:

- Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse
- UE an der Einstichstelle
- Neurokognitive Ereignisse
- Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen
- Diabetesbezogene Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert und die Schwere anhand der NCI CTCAE eingestuft. Die UE von besonderem Interesse wurden gemäß MedDRA (Version 19.1) narrow search term kodiert und nach SOC und bevorzugtem Begriff (preferred term) dargestellt.

### **Auswertung der Endpunkte**

Die Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und beschrieben. Hierbei wurden für die Studie APHERESE die im Studienbericht dargestellten Maßzahlen (präspezifizierte Analysen), wie z.B. Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (Standard Deviation, SD) bzw. Häufigkeiten und entsprechende Mittelwertdifferenzen, berichtet. Weiterhin wurden die folgenden Effektschätzer berechnet: OR, relatives Risiko (RR) und ARR. Es erfolgte keine Adjustierung für Multiplizität.

Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patienten die geplanten Visiten in Woche 6 abgeschlossen hatten. Die primäre Analyse beinhaltete die Analyse des primären Endpunktes, die Auswertung der sekundären Endpunkte, der Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 v2, und die Zusammenfassung der UE bis Woche 6.

### *Kontinuierliche Endpunkte*

Für kontinuierliche Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, MW mit SD zu Studienbeginn und zur angegebenen Woche sowie die Veränderung von Studienbeginn bis zur angegebenen Woche durch den Least Square Mean (LSM) mit 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 fungiert der Wert für Evolocumab als Minuend und der Wert für die Lipidapherese als Subtrahend.

### *Dichotome Endpunkte*

Für dichotome Endpunkte wurden die Häufigkeit und der prozentuale Anteil dargestellt. Zusätzlich wurden für dichotome Zielvariablen OR, RR und ARR berechnet. Alle Effektmaße sind mit 95 %-KI und SE angegeben. Zur Darstellung der Signifikanz der Ergebnisse wurde darüber hinaus ein p-Wert angegeben. Das OR, RR und die ARR wurden für Evolocumab gegenüber der Lipidapherese 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 und RR bzw. OR  $> 1$  einen Vorteil für die Lipidapherese. Für den Effektschätzer ARR bedeuten Ergebnisse  $> 0$  einen Vorteil für Evolocumab und Ergebnisse  $< 0$  einen Vorteil für die Lipidapherese.

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

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

### *Cochran-Mantel-Haenszel-Test*

Für den primären Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6, für die explorativen Endpunkte Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um jeweils  $\geq 30\%$  und  $\geq 50\%$  sowie für die zusätzlichen Responderanalysen Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf jeweils  $< 100$  mg/dl und  $< 70$  mg/dl wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/ml vs.  $\geq 160$  mg/dl).

### *Wilson-Score-Methode und Newcombe-Hybrid-Methode*

Für den primären Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 wurden 95 %-KI zu Effektschätzern innerhalb des Behandlungsarms mittels der Wilson-Score-Methode berechnet. Zu Effektschätzern, die den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beschreiben, wurden KI anhand der Newcombe-Hybrid-Score-Methode bestimmt.

### *Repeated measures linear effects mixed model*

Für die Auswertung des sekundären Endpunktes prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 und des explorativen Endpunktes absolute Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 fand das repeated measures linear effects mixed model Anwendung. Fehlende Werte zu Woche 4 wurden mithilfe von Werten zu Woche 6 imputiert. Es fand eine Adjustierung für die Variablen Stratifizierungsfaktor LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/ml vs.  $\geq 160$  mg/dl), Behandlungsgruppe, geplante Visiten und Interaktion zwischen Behandlung und Visite statt.

### ANOVA-Test

Die Auswertung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 erfolgte anhand des ANOVA-Modells. Die Analyse des Summscores MCS war dabei als explorativer Endpunkt im Studienprotokoll definiert. Für die Adjustierung wurden die Variablen Stratifizierungsfaktor LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/ml vs.  $\geq 160$  mg/dl) und Behandlungsgruppe herangezogen.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

---

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab steht nur die direkt vergleichende Studie APHERESE zur Verfügung (Amgen Inc. 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.*

In der APHERESE-Studie waren a priori keine Sensitivitätsanalysen definiert. Daher werden im Dossier keine Sensitivitätsanalysen präsentiert.

---

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

#### 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 mit Hilfe eines Interaktionstests geprüft werden. Ein Beleg hierfür liegt bei einem p-Wert des Interaktionstests  $\leq 0,05$  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 4B präsentiert. Die vollständigen Subgruppenanalysen wurden ungeachtet des Ergebnisses des Interaktionstests in Modul 5 hinterlegt (Amgen Inc. 2017a).

In der Studie APHERESE waren die a priori definierten Subgruppenanalysen auf das Merkmal LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/dl,  $\geq 160$  mg/dl) beschränkt. Um die in der Dossievorlage geforderten zusätzlichen Subgruppenanalysen darstellen zu können, wurden weitere Subgruppenanalysen a posteriori durchgeführt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen

| Merkmal   | Subgruppen                      |
|---|---------------------------------|
| <i>APHERESE</i>   |                                 |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich              |
| Alter   | $< 65$ J., $\geq 65$ J.         |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere     |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | $< 160$ mg/dl, $\geq 160$ mg/dl |
| LDL-C zu Studienbeginn  | $< 130$ mg/dl, $\geq 130$ mg/dl |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                        |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                        |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                        |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a) |                                 |

Subgruppenanalysen werden bei binären Daten regelhaft nur dann durchgeführt, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Lagen für einen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse vor, war eine Subgruppenanalyse demnach nicht möglich bzw. statistisch nicht sinnvoll. In diesem Fall wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Des Weiteren ist zu beachten, dass bei Randomisierung lediglich nach dem LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/dl,  $\geq 160$  mg/dl) stratifiziert worden ist. Die Studie war aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt, weitere Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (v.a. aufgrund der fehlenden Randomisierung auf Subgruppenebene und der fehlenden statistischen Power).

#### 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 möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes.

Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der ZVT Lipidapherese lag die direkt vergleichende APHERESE-Studie vor. Aus diesem Grund wurde von einem indirekten Vergleich 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-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer                              | Therapiearme   |
|--|---|----------------------|---|--|--|
| APHERESE<br>(20140316;<br>NCT02585895) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 6 Wo.<br>(Phase A)<br>+<br>20 Wo.<br>(Phase B) | <u>Phase A</u><br>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br>b) LDL-C Apherese (q.w. oder<br>q2w s.c.)<br><u>Phase B</u><br>Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br><u>Begleittherapie zu Phase A + B:</u><br>Moderate (Atorvastatin<br>10 - 20 mg oder Äquivalent) bis<br>hohe (Atorvastatin 40 - 80 mg<br>oder Äquivalent) Statindosis (bei<br>Statintoleranz) |

| Studie  | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer                               | Therapiearme  |
|---|---|----------------------|---|---|---|
| ANITSCHKOW<br>(20130293;<br>NCT02729025)              | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 14 Wo.  | a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Optionale Begleittherapie zu a) + b):</u><br>Statine ± andere Lipidsenker  |
| BEIJERINCK<br>(20130286<br>NCT02833844)               | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 24 Wo.<br>(Phase A)<br>+<br>24 Wo.<br>(Phase B) | <u>Phase A</u><br>a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Phase B</u><br>Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)   |
| DESCARTES<br>(20110109;<br>NCT01516879)               | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 52 Wo.  | a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) + b),<br/>alternativ:</u><br>Atorvastatin (10 mg q.d. p.o.),<br>Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.),<br>Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.)<br>± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)<br>oder nur Diät |
| EBBINGHAUS <sup>a</sup><br>(20130385;<br>NCT02207634) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 4 J.  | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) + b):</u><br>Effektive Statindosis, z.B. Atorvastatin (≥ 20 mg oder Äquivalent)   |
| EVOPACS<br>(NCT03287609)                              | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 8 Wo.   | a) Evolocumab (3 x 140 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (3 x q.m. s.c.)<br><u>Lipidsenkende<br/>Hintergrundtherapie (LLT) zu a) + b):</u><br>Atorvastatin (40 mg q.d. p.o.)  |

| Studie                                | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer   | Therapiearme  |
|---------------------------------------|---|----------------------|---|---|---|
| FLOREY<br>(20130194;<br>NCT02189837)  | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 73 Tage   | a) Evolocumab (420 mg q2w s.c.) + Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.)<br>b) Evolocumab (420 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)<br>c) Placebo (q2w s.c.) + Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.)<br>d) Placebo (q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)  |
| FOURIER<br>(20110118;<br>NCT01764633) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | Ereignis-<br>gesteuert,<br>mittlere<br>Beobacht-<br>ungsdauer<br>26,1 Mo. | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q2w s.c. oder q.m. s.c.)<br><u>Lipidsenkende<br/>Hintergrundtherapie (LLT) zu<br/>a) + b):</u><br>Effektive Statindosis, z.B. Atorvastatin (20 - 80 mg q.d. p.o.) oder Äquivalent ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) |
| GAUSS<br>(20090159;<br>NCT01375764)   | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.  | a) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.)<br>b) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.)<br>c) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>d) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)<br>e) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)  |
| GAUSS-2<br>(20110116;<br>NCT01763905) | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.  | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)<br>b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)<br>c) Placebo (q2w s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)<br>d) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)  |
| GAUSS-3<br>(20120332;<br>NCT01984424) | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 24 Wo.<br>(Phase A)<br>+<br>24 Wo.<br>(Phase B)<br>+<br>2 J.<br>(Phase C) | <u>Phase A</u><br>a) Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.)<br>b) Placebo (q.d. p.o.)<br>Nach 10 Wo. und zweiwöchiger Auswaschphase cross-over zwischen a) + b)   |

| Studie                                   | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer | Therapiearme  |
|--|---|----------------------|---|-------------------|---|
|  |   |                      |   |                   | <u>Phase B</u><br>a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)<br>b) Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) + Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Phase C</u><br>Evolocumab (140 mg q2w oder 420 mg q.m. s.c.)  |
| GAUSS-4<br>(20140234;<br>NCT02634580)    | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 12 Wo.            | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)<br>b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)<br>c) Placebo (q2w s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)<br>d) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)  |
| GLAGOV<br>(20120153;<br>NCT01813422)     | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 78 Wo.            | a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) + b).</u><br><u>alternativ:</u><br>Statine, Nikotinsäure oder Ezetimib   |
| HAUSER-RCT<br>(20120123;<br>NCT02392559) | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 24 Wo.            | a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>b) Placebo (q.m. s.c.) + lipidsenkende Begleittherapie zu a) + b)   |
| LAPLACE<br>(20101155;<br>NCT01380730)    | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.            | a) Evolocumab (70 mg q2w s.c.)<br>b) Evolocumab (105 mg q2w s.c.)<br>c) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br>d) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.)<br>e) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.)<br>f) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>g) Placebo (q2w s.c.)<br>h) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) - h):</u><br>Statine ± Ezetimib |

| Studie                                  | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer | Therapiearme  |
|---|---|----------------------|---|-------------------|---|
| LAPLACE-2<br>(20110115;<br>NCT01763866) | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.            | <p>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)</p> <p>b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)</p> <p>c) Placebo (q2w s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)</p> <p>d) Placebo (q.m. s.c.) + Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)</p> <p>e) Placebo (q2w s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)</p> <p>f) Placebo (q.m. s.c.) + Placebo (q.d. p.o.)</p> <p><u>Begleittherapie zu a) - f).</u><br/><u>alternativ:</u><br/>Atorvastatin (10 mg q.d. p.o.)<br/>oder<br/>Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.)</p> <p>g) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)</p> <p>h) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)</p> <p>i) Placebo (q2w s.c.)</p> <p>j) Placebo (q.m. s.c.)</p> <p><u>Begleittherapie zu g) - j).</u><br/><u>alternativ:</u><br/>Rosuvastatin (40 mg q.d. p.o.)<br/>oder<br/>Simvastatin (40 mg q.d. p.o.)</p> |
| MENDEL<br>(20101154;<br>NCT01375777)    | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.            | <p>a) Evolocumab (70 mg q2w s.c.)</p> <p>b) Evolocumab (105 mg q2w s.c.)</p> <p>c) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)</p> <p>d) Evolocumab (280 mg q.m. s.c.)</p> <p>e) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.)</p> <p>f) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)</p> <p>g) Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)</p> <p>h) Placebo (q2w s.c.)</p> <p>i) Placebo (q.m. s.c.)</p>   |

| Studie  | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer                               | Therapiearme  |
|---|---|----------------------|---|---|---|
| MENDEL-2<br>(20110114;<br>NCT01763827)          | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.  | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.) + Placebo (q2w s.c.)<br>b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.m. s.c.)<br>c) Ezetimib (10 mg q2w s.c.) + Placebo (q2w s.c.)<br>d) Ezetimib (10 mg q.m. s.c.) + Placebo (q.m. s.c.)<br>e) Placebo (q2w s.c.)<br>f) Placebo (q.m. s.c.) |
| OSLER<br>(20110110;<br>NCT01439880)             | Ja                                      | Ja                   | Laufend   | 52 Wo.  | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a):</u><br>Standardtherapie<br>b) Standardtherapie   |
| OSLER-2<br>(20120138;<br>NCT01854918)           | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 48 Wo.<br>(Phase A)<br>+<br>56 Wo.<br>(Phase B) | <u>Phase A</u><br>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a):</u><br>Standardtherapie (Statin-Hintergrundtherapie)<br>b) Standardtherapie<br><u>Phase B</u><br>Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.)                      |
| RUTHERFORD<br>(20090158;<br>NCT01375751)        | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.  | a) Evolocumab (350 mg q.m. s.c.)<br>b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br>c) Placebo (q.m. s.c.)  |
| RUTHER-<br>FORD-2<br>(20110117;<br>NCT01763918) | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.  | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br>b) Evolocumab (420 mg q2w s.c.)<br>c) Placebo (q2w s.c.)<br>d) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) - d):</u><br>Statine ± Ezetimib   |

| Studie                                 | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer  | Therapiearme  |
|--|---|----------------------|---|--|---|
| TESLA<br>(20110233;<br>NCT01588496)    | Ja                                      | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.<br>+<br>12 Wo.<br>(Phase A)<br>+<br>12 Wo.<br>(Phase B) | <u>Phase A</u><br>Evolocumab (420 mg q.m. s.c.),<br>danach Evolocumab (420 mg<br>q2w s.c.)<br><u>Phase B</u><br>a) Evolocumab (420 mg q.m.<br>s.c.)<br>b) Placebo (q.m. s.c.)   |
| THOMAS-1<br>(20120348;<br>NCT01849497) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 4 Wo.  | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br>(mittels Fertigspritze)<br>b) Evolocumab (140 mg q2w<br>s.c.) (mittels<br>Autoinjektionsspritze)<br><u>Begleittherapie zu a) + b):</u><br>Statine ± Ezetimib   |
| THOMAS-2<br>(20120356;<br>NCT01879319) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 8 Wo.  | a) Evolocumab (420 mg q.m.<br>s.c.) (mittels Fertigspritze)<br>b) Evolocumab 420 mg q.m. s.c.<br>(mittels automatischem<br>Mini-Dosierer)<br><u>Begleittherapie zu a) + b):</u><br>Statine ± Ezetimib   |
| YUKAWA-1<br>(20110231;<br>NCT01652703) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.   | a) Evolocumab (70 mg q2w s.c.)<br>b) Evolocumab (140 mg q2w<br>s.c.)<br>c) Evolocumab (280 mg q.m.<br>s.c.)<br>d) Evolocumab (420 mg q.m.<br>s.c.)<br>e) Placebo (q2w s.c.)<br>f) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) - f):</u><br>Statine ± Ezetimib |
| YUKAWA-2<br>(20120122;<br>NCT01953328) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 12 Wo.   | a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br>b) Evolocumab (420 mg q.m.<br>s.c.)<br>c) Placebo (q2w s.c.)<br>d) Placebo (q.m. s.c.)<br><u>Begleittherapie zu a) - d),<br/>alternativ:</u><br>Atorvastatin (5 mg q.d. p.o.)<br>oder<br>Atorvastatin (10 mg q.d. p.o.)        |

| Studie                                 | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer                         | Therapiearme  |
|--|---|----------------------|---|---|---|
| 20080398 <sup>b</sup><br>(NCT01133522) | Nein                                    | Ja                   | Abgeschlossen   | 6-8 Wo.<br>+<br>6-8 Wo<br>(Follow-<br>Up) | <p>a) Evolocumab (14 mg q.w. s.c.)<br/> b) Placebo (q.w. s.c.)<br/> c) Evolocumab (35 mg q.w. s.c.)<br/> d) Placebo (q.w. s.c.)<br/> e) Evolocumab (140 mg q.w. s.c.)<br/> f) Placebo (q.w. s.c.)<br/> g) Evolocumab (280 mg q.w. s.c.)<br/> h) Placebo (q.w. s.c.)<br/> i) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br/> j) Placebo (420 mg q.m. s.c.)</p> <p><u>Begleittherapie zu a)- j).</u><br/> <u>alternativ:</u><br/> Atorvastatin (10 - 40 mg q.d. p.o.) oder<br/> Simvastatin (20 - 80 mg q.d. p.o.)<br/> oder<br/> Rosuvastatin (5 - 20 mg q.d. p.o.)</p> <p>k) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br/> l) Placebo (q2w s.c.)</p> <p><u>Begleittherapie zu k) + l).</u><br/> <u>alternativ:</u><br/> Atorvastatin (80 mg q.d. p.o.)<br/> oder<br/> Rosuvastatin (40 mg q.d. p.o.)</p> <p>m) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br/> n) Placebo (q2w s.c.)</p> |
| 20120119 <sup>c</sup><br>(NCT02662569) | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 12 Wo.                                    | <p>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)<br/> + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.)<br/> b) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br/> + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.)<br/> c) Placebo (140 mg q2w s.c.)<br/> + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.)<br/> d) Placebo (420 mg q.m. s.c.)<br/> + Atorvastatin (20 mg q.d. p.o.)</p>   |
| 20130287 <sup>d</sup><br>(NCT02739984) | Nein                                    | Ja                   | Laufend   | 12 Wo.                                    | <p>a) Evolocumab (420 mg q.m. s.c.)<br/> b) Placebo (q.m. s.c.)</p> <p><u>Begleittherapie zu a) - b):</u><br/> Max. tolerierbare, mind.<br/> moderate Statindosis<br/> Diabetesmedikamente</p>  |

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

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

| Studie  | Zulas-<br>sungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) | Studien-<br>dauer | Therapiearme |
|---|---|----------------------|---|-------------------|--------------|
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                      |   |                   |              |

*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 Dossiers 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)              | Patientenpopulation                                 |
| BEIJERINCK (20130286; NCT02833844)              | Patientenpopulation                                 |
| DESCARTES (20110109; NCT01516879)               | Patientenpopulation                                 |
| EBBINGHAUS <sup>a</sup> (20130385; NCT02207634) | Patientenpopulation                                 |
| EVOPACS (NCT03287609)                           | Patientenpopulation                                 |
| FLOREY (20130194; NCT02189837)                  | Patientenpopulation                                 |
| FOURIER (20110118; NCT01764633)                 | Patientenpopulation                                 |
| GAUSS (20090159; NCT01375764)                   | Patientenpopulation                                 |
| GAUSS-2 (20110116; NCT01763905)                 | Patientenpopulation                                 |
| GAUSS-3 (20120332; NCT01984424)                 | Patientenpopulation                                 |
| GAUSS-4 (20140234; NCT02634580)                 | Patientenpopulation                                 |
| GLAGOV (20120153; NCT01813422)                  | Patientenpopulation                                 |
| HAUSER-RCT (20120123; NCT02392559)              | Patientenpopulation                                 |
| LAPLACE (20101155; NCT01380730)                 | Patientenpopulation                                 |
| LAPLACE-2 (20110115; NCT01763866)               | Patientenpopulation                                 |
| MENDEL (20101154; NCT01375777)                  | Patientenpopulation                                 |
| MENDEL-2 (20110114)                             | Patientenpopulation                                 |
| OSLER (20110110; NCT01439880)                   | Patientenpopulation                                 |
| OSLER-2 (20120138; NCT01854918)                 | Patientenpopulation                                 |
| RUTHERFORD (20090158; NCT01375751)              | Patientenpopulation                                 |
| RUTHERFORD-2 (20110117; NCT01763918)            | Patientenpopulation                                 |

| Studienbezeichnung   | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| TESLA (20110233; NCT01588496)  | Patientenpopulation                                 |
| THOMAS-1 (20120348; NCT01849497)   | Patientenpopulation                                 |
| THOMAS-2 (20120356; NCT01879319)   | Patientenpopulation                                 |
| YUKAWA-1 (20110231; NCT01652703)   | Patientenpopulation                                 |
| YUKAWA-2 (20120122; NCT01953328)   | Patientenpopulation                                 |
| 20080398 <sup>b</sup> (NCT01133522)  | Patientenpopulation                                 |
| 20120119 <sup>c</sup> (NCT02662569)  | Patientenpopulation                                 |
| 20130287 <sup>d</sup> (NCT02739984)  | Patientenpopulation                                 |
| NCT03096288 <sup>e</sup>   | Patientenpopulation                                 |
| NCT03331666 <sup>f</sup>   | Patientenpopulation                                 |
| NCT03433755 <sup>g</sup>   | Patientenpopulation                                 |
| <p>a: Substudie zur FOURIER-Studie.<br/> 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.<br/> 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.<br/> 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.<br/> e: Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity<br/> f: Impact of LDL-Cholesterol Lowering on Platelet Activation.<br/> 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.</p> |   |

#### 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.

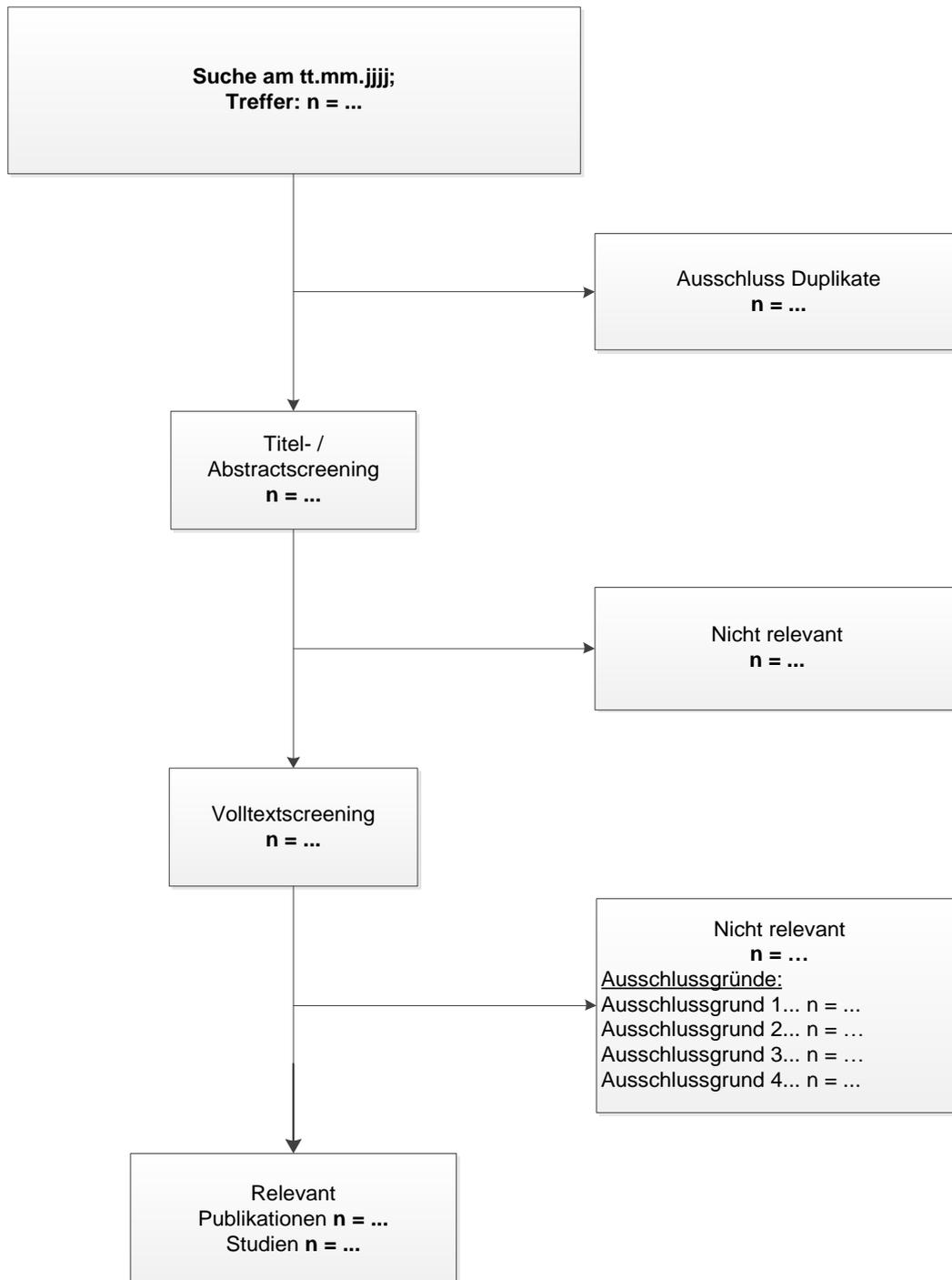


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

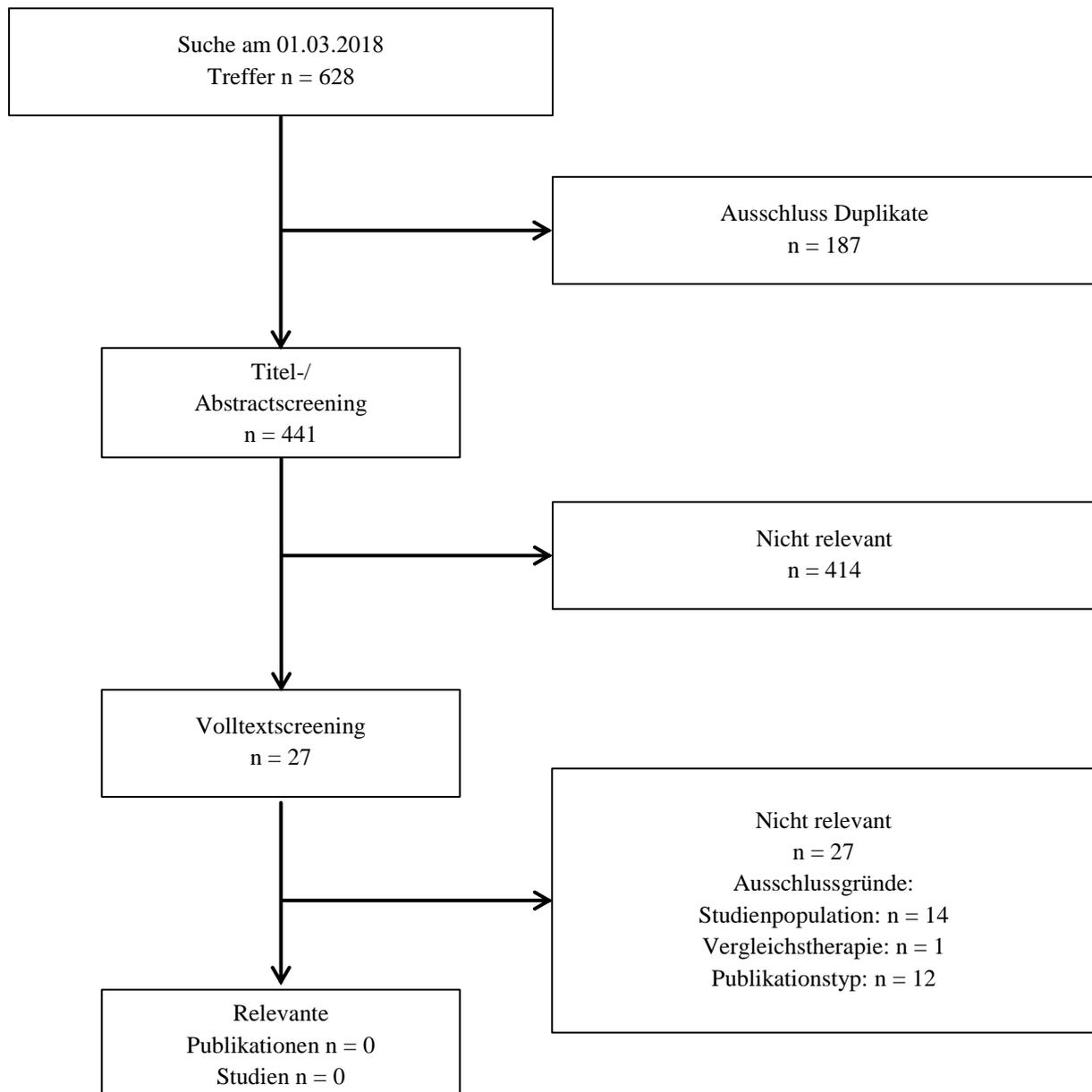


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 27 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<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )  | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|---|---|---|--|
| APHERESE<br>(20140316;<br>NCT02585895)   | <u>ClinicalTrials.gov</u><br>NCT02585895<br>(ClinicalTrials.gov 2018)<br><u>EU-CTR</u><br>2015-001343-37<br>(EU Clinical Trials Register 2018)<br><u>WHO ICTRP</u><br>NCT02585895<br>(WHO ICTRP 2018)<br><u>PharmNet.Bund</u><br>2015-001343-37<br>(PharmNet.Bund 2018) | Ja  | Nein  | Abgeschlossen                                |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |   |   |  |

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 zugrundeliegenden Recherchen wurden 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 <sup>a</sup> |  |                   |
|---|---|---------------------------------|----------------|---------------------------------|--|-------------------|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels | gesponserte Studie <sup>b</sup> | Studie Dritter | Studienbericht                  | Registereintrag <sup>c</sup>   | Publikation       |
|   | (ja/nein)   | (ja/nein)                       | (ja/nein)      | (ja/nein [Zitat])               | (ja/nein [Zitat])  | (ja/nein [Zitat]) |
| <i>Aktivkontrolliert</i>  |   |                                 |                |                                 |  |                   |
| APHERESE (20140316; NCT02585895)  | Nein  | Ja                              | Nein           | Ja (Amgen Inc. 2017b)           | Ja (ClinicalTrials.gov 2018, EU Clinical Trials Register 2018, PharmNet.Bund 2018, WHO ICTRP 2018) | Nein              |
| <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   | Population   | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)  | Studiendauer  | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte   |
|----------------------------------|---|--|---|---|---|---|
| APHERESE (20140316; NCT02585895) | RCT, offen, parallel, multi-zentrisch, international, aktivkontrolliert, Phase III-Studie | Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind | <u>Randomisierte Behandlung:</u><br>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.): 19 Patienten<br>b) Lipidapherese (q.w. oder q2w): 20 Patienten<br><u>Folgebehandlung mit Evolocumab:</u><br>Evolocumab (140 mg q2w s.c.): 39 Patienten<br>Ggf. Lipidapherese in Wo. 5/6 oder Wo. 23/24 | <u>Screening:</u><br>1 Wo.<br><u>Randomisierung:</u><br>1 Wo.<br><u>Randomisierte Behandlung:</u><br>6 Wo.<br><u>Folgebehandlung mit Evolocumab:</u><br>20 Wo. (26-6 Wo.) | <u>Ort:</u><br>Multinational, 15 Studienzentren in 8 Ländern: Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten, Australien,<br><u>Zeitraum:</u><br>12/2015 – 08/2016 (Datenschnitt der primären Analyse für den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Wo. 5 und 6) | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 + 6<br><u>Sekundärer Endpunkt:</u><br>Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4<br><u>Explorative Endpunkte:</u><br>Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4<br>Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um jeweils $\geq 30\%$ und $\geq 50\%$ zu Wo. 4<br>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 – MCS<br><u>Zusätzliche Endpunkte:</u><br>Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl in Wo. 4 |

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

| <b>Studie</b>  | <b>Studiendesign</b><br><RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | <b>Population</b><br><relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad> | <b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b> | <b>Studiendauer</b><br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>  |
|--|--|--|---|---|--|---|
|  |  |  |   |   |  | <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der PCS</li> <li>• Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 3</math> bzw. <math>\geq 5</math></li> <li>• Veränderung in Subdimensionen der PCS</li> <li>• Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS-Subdimensionen körperliche Gesundheit und körperliche Funktionsfähigkeit <math>\geq 3</math> bzw. <math>\geq 5</math></li> <li>• Veränderung in Subdimensionen der MCS</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u><br/>                     Gesamtrate UE<br/>                     Gesamtrate SUE<br/>                     UE, die zum Studienabbruch führten<br/>                     UE, die zum Tod führten<br/>                     UE von besonderem Interesse</p> |
| <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017b)</p> |  |  |   |   |  |   |

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

| <b>Studie</b>   | <b>Intervention</b>   | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-<br/>Phase etc.</i>   |
|---|---|---|
| APHERESE<br>(20140316;<br>NCT02585895)  | <u>Randomisierte Behandlung:</u><br>a) Evolocumab<br>(140 mg q2w s.c.)<br>b) Lipidapherese<br>(q.w. oder q2w)<br><u>Folgebehandlung mit<br/>Evolocumab:</u><br>Evolocumab (140 mg q2w s.c.) | <u>Screening, Placebo-Run-In</u><br>Einmalige Verabreichung von Placebo zur Testung<br>auf Unverträglichkeiten gegenüber der Applikation<br><u>Optionaler Therapiewechsel:</u><br>Ggf. Lipidapherese für Patienten unter Evolocumab-<br>Behandlung (140 mg q2w s.c.) in Wo. 5, 6, 23 oder<br>24 bei LDL-C-Werten $\geq 100$ mg/dl (gemessen in<br>Wo. 4 und 22) oder $\geq 130$ mg/dl (gemessen zu<br>jedem Zeitpunkt nach Wo. 6) |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017b) |   |   |

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

| <b>Patientencharakteristika</b>   | <b>Total<br/>(N = 39)</b> | <b>Evolocumab<br/>140 mg q2w s.c.<br/>(N = 19)</b> | <b>Lipidapherese<br/>q.w. oder q2w<br/>(N = 20)</b> |
|---|---------------------------|--|---|
| <i>Demografische Patientencharakteristika</i>   |                           |  |   |
| <b>Geschlecht - n (%)</b>   |                           |  |   |
| Männlich  | 23 (59,0)                 | 10 (52,6)  | 13 (65,0)   |
| Weiblich  | 16 (41,0)                 | 9 (47,4)   | 7 (35,0)  |
| <b>Ethnische Herkunft – n (%)</b>   |                           |  |   |
| Kaukasier   | 38 (97,4)                 | 18 (94,7)  | 20 (100,0)  |
| Keine Kaukasier   | 1 (2,6)                   | 1 (5,3)  | 0 (0,0)   |
| <b>Geografische Region – n (%)</b>  |                           |  |   |
| Nordamerika   | 8 (20,5)                  | 5 (26,3)   | 3 (15,0)  |
| Europa  | 30 (76,9)                 | 13 (68,4)  | 17 (85,0)   |
| Pazifik-Asien   | 1 (2,6)                   | 1 (5,3)  | 0 (0,0)   |
| <b>Alter (Jahre)</b>  |                           |  |   |
| Mittelwert ( SD)  | 62,4 (9,5)                | 65,4 (8,1)   | 59,6 (10,0)   |
| <i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>  |                           |  |   |
| <b>LDL-C (mg/dl) beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung – n (%)<sup>a</sup></b> |                           |  |   |
| < 160 mg/dl   | 22 (56,4)                 | 11 (57,9)  | 11 (55,0)   |
| $\geq 160$ mg/dl  | 17 (43,6)                 | 8 (42,1)   | 9 (45,0)  |

| Patientencharakteristika   | Total<br>(N = 39) | Evolocumab<br>140 mg q2w s.c.<br>(N = 19) | Lipidapherese<br>q.w. oder q2w<br>(N = 20) |
|--|-------------------|---|--|
| <b>LDL-C (mg/dl) zu Studienbeginn – n (%)</b>  |                   |   |  |
| < 130 mg/dl  | 7                 | 3   | 4  |
| ≥ 130 mg/dl  | 32                | 16  | 16   |
| <b>Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn – n (%)</b>  |                   |   |  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Risiko   |                   |   |  |
| • Hohes Risiko   | 35 (89,7)         | 18 (94,7)                                 | 17 (85,0)                                  |
| • Moderat hohes Risiko   | 2 (5,1)           | 1 (5,3)                                   | 1 (5,0)                                    |
| • Moderates Risiko   | 1 (2,6)           | 0 (0,0)                                   | 1 (5,0)                                    |
| • Geringes Risiko  | 1 (2,6)           | 0 (0,0)                                   | 1 (5,0)                                    |
| Koronare Herzerkrankung  |                   |   |  |
| • Koronarstenose > 50 %  | 28 (71,8)         | 14 (73,7)                                 | 14 (70,0)                                  |
| • Myokardischämie  | 24 (61,5)         | 11 (57,9)                                 | 13 (65,0)                                  |
| • Angina pectoris  | 20 (51,3)         | 11 (57,9)                                 | 9 (45,0)                                   |
| • Myokardinfarkt   | 21 (53,8)         | 12 (63,2)                                 | 9 (45,0)                                   |
| • Koronarer Bypass   | 15 (38,5)         | 9 (47,4)                                  | 6 (30,0)                                   |
| • PCI  | 23 (59,0)         | 12 (63,2)                                 | 11 (55,0)                                  |
| Zerebrovaskuläre Erkrankung oder pAVK  |                   |   |  |
| • Transitorische ischämische Attacke   | 2 (5,1)           | 1 (5,3)                                   | 1 (5,0)                                    |
| • Schlaganfall   | 2 (5,1)           | 0 (0,0)                                   | 2 (10,0)                                   |
| • Zerebrovaskuläre Erkrankung  | 11 (28,2)         | 5 (26,3)                                  | 6 (30,0)                                   |
| • pAVK   | 9 (23,1)          | 6 (31,6)                                  | 3 (15,0)                                   |
| <b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren zu Studienbeginn ≥ 2 – n (%)</b>   |                   |   |  |
| Ja   | 29 (74,4)         | 17 (89,5)                                 | 12 (60,0)                                  |
| Nein   | 10 (25,6)         | 2 (10,5)                                  | 8 (40,0)                                   |
| a: Prozentangaben händisch berechnet.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a) |                   |   |  |

*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.*

## **Studie APHERESE**

### *Studiendesign*

Bei der Studie APHERESE handelte es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie (Amgen Inc. 2017b). In parallelen Gruppen wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab (140 mg q2w s.c.) im Vergleich zur Lipidapherese (q.w. oder q2w) bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren, untersucht. Die Hypothese war, dass eine medikamentöse Therapie mit Evolocumab (140 mg q2w s.c.) mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Vermeidung der Lipidapherese bewirkt als eine regelmäßig durchgeführte Lipidapherese (q.w. oder q2w) ohne Evolocumab. Daher wurde die Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6, als primärer Endpunkt festgelegt.

Nach initialer Patientenselektion erfolgte eine Einmal-Injektion mit einem Placebo (Run-In), um die generelle Verträglichkeit der Injektion zu testen. Bei Verträglichkeit gegenüber der Applikation wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Evolocumab (140 mg q2w s.c.) oder mit Lipidapherese (q.w. oder q2w) randomisiert. Die Patienten erhielten in beiden Studienarmen eine medikamentöse lipidsenkende Hintergrundtherapie. Maßgeblich für die Zuteilung zu einer wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Lipidapherese-Behandlung war die Therapiefrequenz vor Studienteilnahme, welche während der APHERESE-Studie fortgeführt werden musste. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor Studienbeginn von Amgen erstellt wurde.

Die zweiarmige Studienphase dauerte 6 Wochen. In diesem Zeitraum erfolgte die letzte reguläre Lipidapherese in Woche 4. Eine Lipidapherese war anschließend nur dann indiziert, wenn der LDL-C-Wert in Woche 4 über  $\geq 100$  mg/dl lag. Alle Patienten, die in Woche 4 einen LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl erreichten, mussten sich demnach keiner Lipidapherese unterziehen und hatten folglich den primären Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 erreicht. Die einarmige Studienphase begann in Woche 6. Ab diesem Zeitpunkt erhielten alle Patienten Evolocumab (140 mg q2w s.c.) bis Woche 22 (Folgebehandlung). Erreichten die Studienteilnehmer in Woche 22 einen LDL-C-Wert  $\geq 100$  mg/dl oder zu jedwedem Zeitpunkt nach Woche 6 einen LDL-C-Wert  $\geq 130$  mg/dl, so war eine Lipidapherese indiziert. Es folgte eine Nachbeobachtung bis Woche 24, nach der alle Patienten die Wiederaufnahme und die Therapiefrequenz einer Lipidapherese frei wählen konnten. Die Studie endete mit einem Sicherheits-Follow-Up in Woche 26.

Als sekundäres Ziel wurde die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 festgelegt. Explorative Endpunkte waren die Veränderung des SF-36 v2 – MCS von Studienbeginn zu Woche 6, die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 sowie die Responderanalysen Anteil Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes um jeweils  $> 30$  % und  $> 50$  %.

Den europäischen Leitlinien zufolge ist bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko ein Zielwert von  $< 70$  mg/dl bzw. eine LDL-C-Reduktion von  $\geq 50$  % anzustreben, wenn der Zielwert von  $< 70$  mg/dl nicht erreicht werden kann (Catapano et al. 2016, Landmesser et al. 2016). Daher wurde a posteriori zusätzlich die Responderanalyse Anteil Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes auf  $< 70$  mg/dl durchgeführt. Im Zuge der Analyse zur Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 wurde die Schwellenwerterreichung von  $< 100$  mg/dl ebenfalls als Endpunkt im Rahmen einer Responderanalyse ausgewertet. Außerdem wurden in der Studie weitere Komponenten des SF-36 v2 (PCS sowie 8 Subdimensionen) analysiert. Darüber hinaus wurden auftretende Nebenwirkungen erhoben.

### *Studienpopulation*

Die Studienpopulation der APHERESE-Studie umfasste Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden waren. Ein wesentliches Einschlusskriterium der Studie war, dass die Patienten  $\geq 18$  Jahre alt waren, einen LDL-C-Wert von  $< 100$  mg/dl als therapeutisches Ziel aufwiesen und sich mindestens 3 Monate vor dem Screening der Studie regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen hatten. Diese musste zusätzlich in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn wöchentlich oder zweiwöchentlich durchgeführt worden sein. Die in der APHERESE-Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine Begleitbehandlung mit moderat bis hochdosierten Statinen. Alle lipidsenkenden Behandlungsmaßnahmen durften innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening nicht verändert werden. Des Weiteren mussten beim Screening ein LDL-C-Ausgangswert von  $\geq 100$  mg/dl bis  $\leq 190$  mg/dl und ein Triglyzerid-Ausgangswert von  $\leq 400$  mg/dl vorliegen, die bei Patienten in nüchternem Zustand gemessen wurden. Die zentralen Ausschlusskriterien waren homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane koronare Intervention und Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung.

Insgesamt wurden 39 Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Darunter befanden sich 59,0 % Männer und 41,0 % Frauen. Das mittlere Alter war mit 65,4 Jahren in der Evolocumab-Gruppe und 59,6 Jahren in der Apherese-Gruppe zwischen den Gruppen vergleichbar. Zu Studienbeginn hatten 43,6 % der Patienten einen LDL-C-Wert von mindestens 160 mg/dl und 56,4 % der Patienten einen LDL-C-Wert, der unterhalb dieser Grenze lag. Der absolute LDL-C-Wert zu Studienanfang war in beiden Gruppen vergleichbar und betrug im Evolocumab-Arm im Mittel 152,4 mg/dl und 150,6 mg/dl im Lipidapherese-Arm. 89,7 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn ein hohes kardiovaskuläres NCEP-Risiko auf, 87,2 % hatten eine koronare Herzerkrankung, 53,8 % einen Myokardinfarkt, 46,2 % eine zerebrovaskuläre Erkrankung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und 74,4 % der Patienten hatten mehr als zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die kardiovaskulären Risikofaktoren lagen in den beiden Studiengruppen vergleichbar häufig vor.

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert: Das Full Analysis Set (FAS) beinhaltete alle randomisierten Patienten (N = 39). Dieses Analyseset wurde sowohl für die Analysen zur Wirksamkeit als auch für die Analysen zur Verträglichkeit herangezogen. Es entsprach der ITT-Population.

Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die randomisierten Patienten auf Basis der zugeteilten Behandlung bewertet. Für die Verträglichkeitsanalysen wurden alle Patienten, die vor Woche 6 mindestens eine Dosis Evolocumab erhielten, im Evolocumab-Behandlungsarm ausgewertet (N = 19). Alle anderen Patienten wurden für die Auswertung dem Lipidapherese-Behandlungsarm zugeteilt (N = 20).

Das Post-Primary Analysis Set (PPAS) bildete eine Subgruppe des FAS und schloss für die Analysen in der post-primären Studienperiode alle Patienten aus diesem Zeitraum ein, die keinen fehlenden Startzeitpunkt bezüglich der post-primären Studienperiode aufwiesen. Zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden die Patienten gemäß ihrer Randomisierung ausgewertet (N = 39).

#### *Übertragbarkeit der Studienergebnisse der APHERESE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Studie APHERESE wurde in Deutschland und anderen westlichen Industriestaaten durchgeführt. Hinsichtlich demografischer und ethnischer Eigenschaften sind die Studienpopulationen mit der deutschen Gesamtpopulation vergleichbar. 76,9 % der Patienten wurden in Europa bzw. 97,4 % in Europa oder Nordamerika eingeschlossen. Bis auf einen Patienten im Evolocumab-Arm waren alle Studienteilnehmer kaukasischer Herkunft. Im Unterschied zur APHERESE-Studie werden Patienten in Deutschland im Durchschnitt alle 7 Tage und nicht alle 14 Tage mit der Lipidapherese behandelt. Diese Behandlungsfrequenz wurde jedoch auch in der APHERESE-Studie berücksichtigt (Ertl et al. 2016). Insgesamt wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext daher als gegeben angesehen.

#### **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 |                                       |                         |                                       |
| APHERESE | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie APHERESE ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans und eines zentralen Randomisierungssystems (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System, IVRS/IWRS). Zur homogenen Verteilung der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen erfolgte die Gruppenzuteilung durch Stratifizierung auf der Grundlage des LDL-C-Wertes beim Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/dl;  $\geq 160$  mg/dl). Die randomisierte Behandlungsphase der Studie wurde unverblindet durchgeführt, d.h. sowohl behandelnde Personen als auch Patienten hatten Kenntnis über die zugewiesene Therapie. Da es sich bei der Therapieoption Lipidapherese um ein invasives, zeitintensives Verfahren handelt, das folglich in der Evolocumab-Gruppe nicht imitiert werden konnte, war eine Verblindung der Studie nicht möglich. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder weitere Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Durch die fehlende Verblindung von Patienten und behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch bewertet.

Trotz der unverblindeten Endpunkterhebung handelt es sich bei den LDL-C-Werten, auf dessen Grundlage der primäre Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese bewertet wurde, um objektive Laborparameter, die durch die Kenntnis der Intervention nicht beeinflusst werden. Daher ist eine Verzerrung trotz des formal hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowohl für den primären Endpunkt als auch für die sekundären Endpunkte zur Veränderung des LDL-C-Wertes als unwahrscheinlich einzustufen. Lediglich für die Endpunkte zur Lebensqualität und den Nebenwirkungen ist ein erhöhtes Verzerrungspotenzial durch die Kenntnis der Gruppenzuordnung möglich.

#### 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 | Endpunkte  | Untersucht in der Studie |
|----------|-----------------|--|--------------------------|
| APHERESE | Morbidität      | <p>Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6</p> <p>Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes</li> <li>• Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes</li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um <math>\geq 30\%</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf <math>&lt; 100\text{ mg/dl}</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf <math>&lt; 70\text{ mg/dl}</math></li> </ul>   | <p>Ja</p> <p>Ja</p>      |
|          | Lebensqualität  | <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in den Summenscores <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der PCS</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der MCS</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in Subdimensionen der PCS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der körperlichen Rollenfunktion</li> <li>○ Veränderung der körperlichen Schmerzen</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung</li> </ul> </li> </ul> | Ja                       |

| Studie | Nutzendimension | Endpunkte  | Untersucht in der Studie |
|--------|-----------------|--|--------------------------|
|        |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in Subdimensionen der MCS               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der Vitalität</li> <li>○ Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Veränderung der emotionalen Rollenfunktion</li> <li>○ Veränderung des psychischen Wohlbefindens</li> </ul> </li> </ul>   |                          |
|        | Nebenwirkungen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• UE, die zum Studienabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> <li>• UE von besonderem Interesse               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse</li> <li>○ UE an Einstichstelle</li> <li>○ Neurokognitive Ereignisse</li> <li>○ Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen</li> <li>○ Diabetesbezogene Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> | Ja                       |

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a)

#### 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.

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

#### 4.3.1.3.1.1 Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 – RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung von der Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| APHERESE   | <p>Die Studienteilnehmer hatten den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6, erreicht, wenn in Wo. 4 ein LDL-C-Wert von 100 mg/dl unterschritten wurde und eine Lipidapherese in Wo. 5 oder 6 somit nicht mehr nötig war. Im Falle einer wöchentlichen Lipidapherese vor Studienteilnahme wurde diese Therapiefrequenz bei Erreichen oder Überschreiten des LDL-C Grenzwertes in Wo. 5 fortgeführt. Bei der zweiwöchentlichen Lipidapherese wurde diese in Wo. 6 fortgeführt.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Den Patienten wurden in Wo. 4 im nüchternen Zustand (<math>\geq 9</math> h) Blutproben entnommen, um den LDL-C-Wert in einem Zentrallabor in einem reflexiven Ansatz anhand der Friedewald-Formel zu ermitteln. Bei LDL-C &lt; 40 mg/dl oder Triglyzeriden &gt; 400 mg/dl wurde die Ultrazentrifugation zur Ermittlung der LDL-C-Werte verwendet.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p> |
| <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Friedewald et al. 1972, Amgen Inc. 2017b, 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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Vermeidung der Lipidapherese Woche 5 und 6 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 |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| APHERESE  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 war a priori als Endpunkt der Studie APHERESE im Studienprotokoll festgelegt.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Bei der Studie APHERESE handelt sich um eine offene Studie, d.h. die beteiligten Parteien waren gegenüber der verabreichten Behandlung nicht verblindet. Die Entscheidung zur Lipidapherese basierte auf dem LDL-C-Wert des Patienten nach Woche 4. Bei der Bestimmung des LDL-C-Wertes handelt es sich um eine objektive Erhebung, die i.d.R. nicht durch die Kenntnis der Intervention beeinflusst wird. In Folge dessen wurde auch die Entscheidung zur Fortführung der Lipidapherese-Behandlung in den Wochen 5 und 6 auf Basis objektiver Parameter getroffen.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 erfolgte in der APHERESE-Studie auf Basis der FAS-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde durch die Auswertung der FAS-Population umgesetzt.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden in der APHERESE-Studie innerhalb der Studienunterlagen transparent beschrieben und wurden nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussten deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden konnte.

### Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik zur Analyse der Veränderung des LDL-C-Wertes und der Responderanalysen sowie der entsprechenden Ergebnisse waren innerhalb und zwischen den Studienunterlagen (Studienbericht, Studienprotokoll, SAP, Studienpublikation) in beiden Studien transparent und konsistent. Somit lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese 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 4-16: Ergebnisse für die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                          |                                |                     |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]     | ARR (SE)<br>[95 %-KI]          | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>  |  |                                 |  |                                 |                              |                          |                                |                     |
| Wo. 5/6   | 19/19  | 16 (84,2)                       | 20/20  | 2 (10,0)                        | 48,0 (1,0)<br>[7,1; 324,7]   | 8,4 (0,7)<br>[2,2; 31,8] | -74,2 (10,7)<br>[-95,2; -53,2] | < 0,001             |
| <p>a: Zu jeder Visite erschienene Patienten.<br/> b: Alle randomisierten Patienten.<br/> c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor (via IVRS).<br/> d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                          |                                |                     |

Im Evolocumab-Arm erreichten 84,2 % der Patienten und im Lipidapherese-Arm 10,0 % der Patienten den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese. Die Vermeidung der Lipidapherese im Lipidapherese-Arm war vermutlich auf die inhärente Variabilität des LDL-C oder die Rebound-Kinetik bei der Behandlung der beiden betroffenen Patienten zurückzuführen, da Frequenz und Art der verwendeten Lipidapherese unverändert geblieben sind und sich daraus keine Erklärung für die Vermeidung der Lipidapherese ableiten lässt. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 48-fach höhere Chance, weitere Lipidapherese-Behandlungen zu vermeiden als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 48,0 (1,0) [7,1; 324,7]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,001). Der Vorteil der Evolocumab-Behandlung gegenüber der Lipidapherese spiegelte sich auch in den Effektschätzern RR und ARR wider. Da die Evolocumab-Therapie zu gleichbleibend niedrigen LDL-C-Werten führte (siehe folgender Abschnitt zur Veränderung des LDL-C-Wertes), ist davon auszugehen, dass die Lipidapherese auch über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hinaus durch die Evolocumab-Therapie vermieden werden kann.

Im Lipidapherese-Arm erhielt ein Patient trotz eines LDL-C-Wertes über 100 mg/dl fälschlicherweise keine Lipidapherese. Diese Protokollverletzung ging gemäß ITT-Prinzip dennoch in die Auswertung ein, und zwar zum Nachteil von Evolocumab. Das Ergebnis der Wirksamkeit von Evolocumab im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunktes wurde damit unterschätzt.

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf Grundlage der direkt vergleichenden APHERESE-Studie beruht.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2 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 Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 – 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 Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| APHERESE  | <p>Die Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4 nach Beginn der lipid-senkenden Behandlung wurde durch die prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Wertes beschrieben. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt. Die LDL-C-Veränderung wurde anhand folgender Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes</li> <li>• Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes</li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um <math>\geq 30\%</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf <math>&lt; 100\text{ mg/dl}</math></li> <li>• Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf <math>&lt; 70\text{ mg/dl}</math></li> </ul> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Den Patienten wurden im nüchternen Zustand (<math>\geq 9\text{ h}</math>) Blutproben zu Studienbeginn sowie in Wo. 4 entnommen.</p> <p>Die LDL-C-Werte wurden in einem Zentrallabor mit einem reflexiven Ansatz anhand der Friedewald-Formel ermittelt. Bei LDL-C <math>&lt; 40\text{ mg/dl}</math> oder Triglyzeriden <math>&gt; 400\text{ mg/dl}</math> wurde die Ultrazentrifugation zur Ermittlung der LDL-C-Werte verwendet.</p> <p>Die Auswertung der Daten als prozentuale Veränderung und als Responderanalyse erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p> |
| <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>Quelle: (Friedewald et al. 1972, Amgen Inc. 2017b, 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 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 |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| APHERESE  | hoch                                  | nein                        | 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 APHERESE im Studienprotokoll festgelegt.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Prüfarzte) der Studie APHERESE waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet und auch die Erhebung der LDL-C-Werte erfolgte unverblindet. Trotz der unverblindeten Endpunkterhebung handelt es sich bei den LDL-C-Werten um objektive Laborparameter, die durch die Kenntnis der Intervention nicht beeinflusst werden. Daher war eine Verzerrung des Endpunktes trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene unwahrscheinlich.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Veränderung des LDL-C-Wertes erfolgte in der Studie APHERESE auf Basis der FAS-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend der FAS-Population umgesetzt.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt waren in der Studie APHERESE innerhalb der Studienunterlagen transparent beschrieben und wurden nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussten deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden konnte.

#### Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik zur Analyse der Veränderung des LDL-C-Wertes und der Responderanalysen sowie der entsprechenden Ergebnisse war innerhalb und zwischen den Studienunterlagen (Studienbericht, Studienprotokoll, SAP, Studienpublikation) in beiden Studien transparent und konsistent. Somit lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wurde insgesamt 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 4-19: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |  |                                    |   | Lipidapherese                                      |  |                                    |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|---|--|--|------------------------------------|---|--|--|------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn [mg/dl]<br>MW (SD) | Wert zu Woche 4 [mg/dl]<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung [%]<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn [mg/dl]<br>MW (SD) | Wert zu Woche 4 [mg/dl]<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung [%]<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>  |  |  |                                    |   |  |  |                                    |   |                                    |                     |
| Wo. 4   | 19/19  | 152,4<br>(21,2)                          | 76,1<br>(34,9)                     | -50,1<br>(4,0)                                    | 19/20  | 150,6<br>(25,6)                          | 153,7<br>(37,1)                    | 2,6<br>(4,0)                                      | -52,7 (5,6)<br>[-64,2, -41,3]      | < 0,0001            |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche 4.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem Repeated Measures Model, welches Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktor (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate beinhaltet. Fehlende Werte zu Woche 4 wurden durch Werte zu Woche 6 imputiert.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem Repeated Measures Model.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |  |                                    |   |  |  |                                    |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |  |                                    |   | Lipidapherese                                      |  |                                    |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|---|--|--|------------------------------------|---|--|--|------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn [mg/dl]<br>MW (SD) | Wert zu Woche 4 [mg/dl]<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung [mg/dl]<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn [mg/dl]<br>MW (SD) | Wert zu Woche 4 [mg/dl]<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung [mg/dl]<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>  |  |  |                                    |   |  |  |                                    |   |                                    |                     |
| Wo. 4   | 19/19  | 152,4<br>(21,2)                          | 76,1<br>(34,9)                     | -76,7<br>(6,6)  | 19/20  | 150,6<br>(25,6)                          | 153,7<br>(37,1)                    | 4,3<br>(6,5)  | -81,0 (9,2)<br>[-99,6; -62,3]      | < 0,0001            |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche 4.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem Repeated Measures Model, welches Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktor (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate beinhaltet. Fehlende Werte zu Woche 4 wurden durch Werte zu Woche 6 imputiert.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem Repeated Measures Model.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |  |                                    |   |  |  |                                    |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um  $\geq 30\%$  in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                      |                                |                     |
|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI] | ARR (SE)<br>[95 %-KI]          | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>   |  |                                 |  |                                 |                              |                      |                                |                     |
| Wo. 4  | 19/19  | 17 (89,5)                       | 19/20  | 0 (0,0)                         | n.b.                         | n.b.                 | -89,5 (7,0)<br>[-100,0; -75,7] | < 0,001             |
| <p>a: Zu jeder Visite erschienene Patienten.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor. 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.<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                      |                                |                     |

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um  $\geq 50\%$  in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab                    |                                   | Lipidapherese                 |                                   | Evolocumab vs. Lipidapherese |                      |                                |                     |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>$n^a/N^b$ | Patienten mit Ereignis<br>$n$ (%) | Anzahl Patienten<br>$n^a/N^b$ | Patienten mit Ereignis<br>$n$ (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI] | ARR (SE)<br>[95 %-KI]          | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>   |                               |                                   |                               |                                   |                              |                      |                                |                     |
| Wo. 4  | 19/19                         | 10 (52,6)                         | 19/20                         | 0 (0,0)                           | n.b.                         | n.b.                 | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2] | < 0,001             |
| <p>a: Zu jeder Visite erschienene Patienten.<br/> b: Alle randomisierten Patienten.<br/> c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor. 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.<br/> d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/> Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |                               |                                   |                               |                                   |                              |                      |                                |                     |

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 100 mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                            |                               |                     |
|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]       | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>   |  |                                 |  |                                 |                              |                            |                               |                     |
| Wo. 4  | 19/19  | 16 (84,2)                       | 19/20  | 1 (5,3)                         | 96,0 (1,2)<br>[9,1; 1.018,0] | 16,0 (1,0)<br>[2,4; 108,9] | -78,9 (9,8)<br>[-98,2; -59,7] | < 0,001             |
| <p>a: Zu jeder Visite erschienene Patienten.<br/> b: Alle randomisierten Patienten.<br/> c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor. 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.<br/> d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/> Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                            |                               |                     |

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                      |                                |                     |
|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI] | ARR (SE)<br>[95 %-KI]          | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>   |  |                                 |  |                                 |                              |                      |                                |                     |
| Wo. 4  | 19/19  | 10 (52,6)                       | 19/20  | 0 (0,0)                         | n.b.                         | n.b.                 | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2] | < 0,001             |
| <p>a: Zu jeder Visite erschienene Patienten.<br/> b: Alle randomisierten Patienten.<br/> c: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor. 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.<br/> d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/> Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                      |                                |                     |

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes wurde in Woche 4 unter Behandlung mit Evolocumab eine mittlere LDL-C-Senkung um 50,1 % erzielt. Im Lipidapherese-Arm kam es hingegen zu einer Erhöhung des LDL-C-Wertes, die im Mittel bei 2,6 % lag. Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Behandlungsarmen zeigte einen Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese und war statistisch signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: -52,7 (5,6) [-64,2; -41,3]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere absolute Veränderung des LDL-C-Wertes betrug -76,7 mg/dl für den Evolocumab-Arm und 4,3 mg/dl für den Lipidapherese-Arm (MWD (SE) [95 %-KI]: -81,0 (9,2) [-99,6; -62,3]; p-Wert < 0,0001). Folglich konnte nur im Evolocumab-Arm eine LDL-C-Senkung erreicht werden, wohingegen im Lipidapherese-Arm eine leichte Zunahme des LDL-C-Spiegels zu beobachten war. Die Zunahme des LDL-C-Spiegels im Lipidapherese-Arm lässt sich dadurch erklären, dass die Blutentnahme zur Bestimmung der LDL-C-Serumkonzentration ca. 1 Tag vor der in Woche 4 fälligen Behandlung erfolgte. Da die letzte Lipidapherese somit mindestens 1 Woche zurücklag, kam es zu einem Wiederanstieg der LDL-C-Serumkonzentration (Rebound-Effekt) und dadurch zu einer Erhöhung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Messung zu Studienbeginn. Im Evolocumab-Arm konnte das LDL-C hingegen halbiert und nachhaltig auf niedrigem Niveau gehalten werden.

Zur Messung der potentiellen LDL-C-Zielwerterreichung wurden in Woche 4 zusätzliche Responderanalysen durchgeführt. Die erste Responderanalyse berechnete den Anteil an Patienten, die den LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl erreichten. Der LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl wird in den European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)-Leitlinien für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko empfohlen (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Unter Behandlung mit Evolocumab konnte bei 84,2 % der Patienten ein LDL-C-Wert von < 100 mg/dl erreicht werden, während unter Durchführung einer Lipidapherese nur 5,3 % der Patienten diesen Schwellenwert unterschritten. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten gemäß OR eine 96-fach höhere Chance, ihren LDL-C-Wert auf unter 100 mg/dl herabzusetzen als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 96,0 (1,2) [9,05; 1.018,0]). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese (p-Wert < 0,001) spiegelte sich auch in den Effektschätzern RR und ARR wider.

Zusätzlich wurde auch eine Responderanalyse mit dem LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl durchgeführt. Dieser Zielwert ist gemäß ESC/EAS-Leitlinien für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko maßgeblich, die auch Bestandteil der APHERESE-Studienpopulation waren (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). 52,6 % der Patienten, die mit Evolocumab behandelt wurden, unterschritten den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl, während unter Durchführung einer Lipidapherese keiner der Patienten diesen Zielwert erreichte. Aufgrund der fehlenden Ereigniszahlen im Lipidapherese-Arm ließen sich die Effektschätzer OR und RR nicht berechnen. Die ARR zeigte jedoch einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p-Wert < 0,001).

Weiterhin zeigte sich im Evolocumab-Arm, dass 89,5 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 30 % und 52,6 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 % erzielten. Unter Durchführung einer Lipidapherese erreichte hingegen keiner der Patienten eine LDL-C-Senkung um 30 % oder höher. Folglich ließen sich die Effektschätzer OR und RR aufgrund dieser fehlenden Ereigniszahlen im Lipidapherese-Arm nicht berechnen. Allerdings zeigte die ARR abermals einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (Reduktion  $\geq 30\%$ : ARR (SE) [95 %-KI]: -89,5 (7,0) [-100,0; -75,7]; Reduktion  $\geq 50\%$ : ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für beide Responderanalysen statistisch signifikant (p-Wert jeweils  $< 0,001$ ).

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2 zu entnehmen.

#### 4.3.1.3.1.3 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| APHERESE  | <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des SF-36 v2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in den Summenscores <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der PCS</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der MCS</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in Subdimensionen der PCS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der körperlichen Rollenfunktion</li> <li>○ Veränderung der körperlichen Schmerzen</li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen <math>\geq 3</math></li> <li>○ Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen <math>\geq 5</math></li> <li>○ Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in Subdimensionen der MCS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der Vitalität</li> <li>○ Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Veränderung der emotionalen Rollenfunktion</li> </ul> </li> <li>• Veränderung des psychischen Wohlbefindens</li> </ul> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Die Darstellung des SF-36 v2 erfolgte zu Studienbeginn und in Wo. 6. Das Ergebnis der Messung wurde auf den Wertebereich 0 bis 100 standardisiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelte.</p> <p>Die klinische Relevanz identifizierter Unterschiede wurde mit Responderanalysen untersucht, die Veränderungen von <math>\geq 3</math> oder <math>\geq 5</math> Punkten auf der Werteskala analysierten. Diese wurden nur durchgeführt, sofern sich in den Hauptanalysen zur Veränderung der MCS, PCS oder der Subdimensionen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population</p> |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |
| Quelle: (Amgen Inc. 2017b)                                |  |

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials von der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 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 |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| APHERESE  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung des SF-36 v2 von Studienbeginn zu Woche 6 war a priori im Studienprotokoll der Studie APHERESE festgelegt.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Gruppenzuordnung der APHERESE-Studie konnte aufgrund der Invasivität der Lipidapherese nicht verblindet werden, so dass Patienten und Prüfarzte zwangsläufig Kenntnis über die Therapiezuweisung hatten.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Bewertung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn anhand des Fragebogens SF-36 v2 erfolgte in der Studie APHERESE anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten, eingeschlossen wurden. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend der FAS-Population umgesetzt.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt 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 lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei einem offenen Studiendesign kann es sein, dass die Antworten der Patienten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verzerrt sind, da es sich dabei um subjektive Parameter handelt.

Auch wenn eine Verzerrung der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Fall unwahrscheinlich ist, wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 insgesamt als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36 v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Veränderung der körperlichen Gesundheit auf Basis des Summenscores PCS**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 41,2<br>(10,8)                   | 42,9<br>(11,4)             | 1,8<br>(1,0)                                  | 20/20  | 48,5<br>(8,5)                    | 46,4<br>(8,8)              | -2,0<br>(1,0)                                 | 3,8 (1,4)<br>[1,0; 6,6]            | 0,0083              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                           |                               |                     |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]      | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>  |  |                                 |  |                                 |                              |                           |                               |                     |
| Wo. 6   | 19/19  | 7 (36,8)                        | 20/20  | 1 (5,0)                         | 11,1 (1,1)<br>[1,2; 101,7]   | 7,37 (1,0)<br>[1,0; 54,4] | -31,8 (12,1)<br>[-55,5; -8,1] | 0,020               |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf Fisher's Exaktem Test. 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.<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                           |                               |                     |

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS  $\geq 5$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                      |                               |                     |
|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI] | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>   |  |                                 |  |                                 |                              |                      |                               |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 5 (26,3)                        | 20/20  | 0 (0,0)                         | n.b.                         | n.b.                 | -26,3 (10,1)<br>[-46,1; -6,5] | 0,020               |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf Fisher's Exaktem Test. 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<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                      |                               |                     |

**Veränderung der psychischen Gesundheit auf Basis des Summenscores MCS**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Veränderung der MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt                                    | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 52,3<br>(10,9)                   | 51,9<br>(10,4)             | -0,2<br>(1,9)                                 | 20/20  | 52,0<br>(8,2)                    | 51,5<br>(9,2)              | -0,5<br>(1,9)                                 | 0,3 (2,7)<br>[-5,0, 5,5]           | 0,9231              |

a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.  
 b: Alle randomisierten Patienten.  
 c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.  
 d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.  
 e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.  
 f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

**Veränderung in den Subdimensionen der PCS**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 65,0<br>(25,3)                   | 66,6<br>(25,1)             | 1,8<br>(1,7)                                  | 20/20  | 81,1<br>(19,6)                   | 77,5<br>(20,8)             | -3,5<br>(1,6)                                 | 5,3 (2,3)<br>[0,7; 9,9]            | 0,0233              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                         |                               |                     |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]    | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>  |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                               |                     |
| Wo. 6   | 19/19  | 9 (47,4)                        | 20/20  | 3 (15,0)                        | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]     | 3,2 (0,6)<br>[1,0; 9,9] | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0] | 0,041               |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exaktem Test. 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.<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                               |                     |

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 5$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                         |                               |                     |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]    | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>  |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                               |                     |
| Wo. 6   | 19/19  | 9 (47,4)                        | 20/20  | 3 (15,0)                        | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]     | 3,2 (0,6)<br>[1,0; 9,9] | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0] | 0,041               |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exaktem Test. 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.<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                               |                     |

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 69,1<br>(29,1)                   | 70,4<br>(29,4)             | 1,8<br>(3,8)                                  | 20/20  | 78,8<br>(19,5)                   | 75,9<br>(19,6)             | -2,5<br>(3,7)                                 | 4,3 (5,3)<br>[-6,2; 14,8]          | 0,4199              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 60,4<br>(24,7)                   | 66,2<br>(30,6)             | 5,7<br>(4,4)                                  | 20/20  | 76,8<br>(26,4)                   | 69,6<br>(24,4)             | -7,3<br>(4,3)                                 | 12,9 (6,1)<br>[1,0; 24,9]          | 0,0335              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                         |                              |                     |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]    | ARR (SE)<br>[95 %-KI]        | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>  |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                              |                     |
| Wo. 6   | 19/19  | 8 (42,1)                        | 20/20  | 3 (15,0)                        | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]     | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0] | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1] | 0,082               |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exaktem Test. 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.<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                              |                     |

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 5$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt   | Evolocumab   |                                 | Lipidapherese                                      |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese |                         |                              |                     |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | OR (SE)<br>[95 %-KI]         | RR (SE)<br>[95 %-KI]    | ARR (SE)<br>[95 %-KI]        | p-Wert <sup>c</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>d</sup></i>  |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                              |                     |
| Wo. 6   | 19/19  | 8 (42,1)                        | 20/20  | 3 (15,0)                        | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]     | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0] | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1] | 0,082               |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exaktem Test. 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.<br/>                     d: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                 |  |                                 |                              |                         |                              |                     |

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt                                    | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 49,5<br>(18,0)                   | 53,4<br>(19,4)             | 4,6<br>(2,9)                                  | 20/20  | 61,4<br>(19,0)                   | 59,7<br>(19,0)             | -1,3<br>(2,8)                                 | 5,9 (4,1)<br>[-2,1; 13,8]          | 0,1500              |

a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.  
 b: Alle randomisierten Patienten.  
 c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.  
 d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.  
 e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.  
 f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

**Veränderung in den Subdimensionen der MCS**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt                                    | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 62,2<br>(20,9)                   | 62,8 (19,8)                | 1,0 (3,1)                                     | 20/20  | 67,8 (17,2)                      | 62,5 (19,1)                | -5,1 (3,0)                                    | 6,1 (4,3)<br>[-2,3; 14,5]          | 0,1563              |

a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.  
b: Alle randomisierten Patienten.  
c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.  
d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.  
e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.  
f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 79,6<br>(22,1)                   | 79,6<br>(21,3)             | 0,5<br>(5,3)                                  | 20/20  | 83,1<br>(25,1)                   | 80,6<br>(21,6)             | -2,2<br>(5,2)                                 | 2,7 (7,4)<br>[-11,8; 17,2]         | 0,7168              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung der emotionalen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 82,0<br>(21,2)                   | 82,0<br>(22,4)             | -0,0<br>(3,8)                                 | 20/20  | 84,2<br>(20,4)                   | 87,5<br>(16,6)             | 3,3<br>(3,7)                                  | -3,3 (5,3)<br>[-13,8; 7,1]         | 0,5292              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des psychischen Wohlbefindens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt  | Evolocumab   |                                  |                            |   | Lipidapherese                                      |                                  |                            |   | Evolocumab vs. Lipidapherese       |                     |
|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | Anzahl Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu Studienbeginn<br>MW (SD) | Wert zu Woche 6<br>MW (SD) | Mittlere Veränderung<br>LSM <sup>c</sup> (SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |
| Wo. 6  | 19/19  | 76,6<br>(15,9)                   | 76,8<br>(18,5)             | 0,6<br>(2,9)                                  | 20/20  | 80,3<br>(15,4)                   | 76,3<br>(17,5)             | -3,8<br>(2,8)                                 | 4,4 (4,1)<br>[-3,6; 12,4]          | 0,2806              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |  |                                  |                            |   |  |                                  |                            |   |                                    |                     |

### **Veränderung der körperlichen Gesundheit auf Basis des Summscores PCS**

Für den Endpunkt Veränderung der PCS zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um 1,8 Punkte für Evolocumab und um -2,0 Punkte für die Lipidapherese. Damit kam es im Evolocumab-Arm zu einer Verbesserung und im Lipidapherese-Arm zu einer Verschlechterung des Empfindens bezüglich der körperlichen Gesundheit (MWD (SE) [95 %-KI]: 3,8 (1,4) [1,0; 6,6]; p-Wert = 0,0083). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der PCS um  $\geq 3$  Punkte betrug 36,8 % unter einer Evolocumab-Behandlung und nur 5,0 % unter einer Lipidapherese-Behandlung. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 11-fach höhere Chance, ihre körperliche Gesundheit um mindestens 3 Punkte zu verbessern als Patienten, die sich einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 11,1 (1,1) [1,2; 101,7]). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese spiegelte sich auch in den Effektschätzern RR und ARR wider (p-Wert = 0,020).

Der Anteil an Patienten mit einer klinischen Verbesserung der PCS um  $\geq 5$  Punkte betrug unter Behandlung mit Evolocumab 26,3 %. Unter Durchführung einer Lipidapherese erreichte keiner der Patienten eine derartige Verbesserung seiner körperlichen Gesundheit. Daher ließen sich die Effektschätzer OR und RR nicht berechnen. Die ARR zeigte jedoch einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (ARR (SE) [95 %-KI]: -26,3 (10,1) [-46,1; -6,5]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p-Wert = 0,020). Dieses Ergebnis spricht für eine Überlegenheit von Evolocumab im Hinblick auf eine bessere körperliche Gesundheit. Hiermit geht zweifelsfrei eine Verbesserung der Lebensqualität einher.

### **Veränderung der psychischen Gesundheit auf Basis des Summscores MCS**

Für den Endpunkt Veränderung der MCS zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte für Evolocumab und um -0,5 Punkte für die Lipidapherese (MWD (SE) [95 %-KI]: 0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]; p-Wert = 0,9231). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auf die Analyse einer Veränderung um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte wurde entsprechend verzichtet. Insgesamt kann daher von einer Gleichwertigkeit der Therapien in Bezug auf die psychische Gesundheit ausgegangen werden.

### **Veränderung in den Subdimensionen der PCS**

In der Subdimension körperliche Funktionsfähigkeit zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um 1,8 Punkte unter Behandlung mit Evolocumab und um -3,5 Punkte unter Durchführung einer Lipidapherese. Eine Behandlung mit Evolocumab führte also zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, während es unter Durchführung einer Lipidapherese zu einer Verschlechterung kam (MWD (SE) [95 %-KI]: 5,3 (2,3) [0,7; 9,9]; p-Wert = 0,0233). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Im Evolocumab-Arm erreichten 9 Patienten (47,4 %) eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um mehr als 3 Punkte im Vergleich zu 3 Patienten (15,0 %) im Lipidapherese-Arm. Die gleichen Patienten erreichten auch eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um mehr als 5 Punkte, so dass die folgenden Ergebnisse für beide Responderanalysen identisch waren. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 5-fach höhere Chance, ihre körperliche Funktionsfähigkeit um mindestens 3 bzw. 5 Punkte zu verbessern als Patienten, die sich einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 5,1 (0,8) [1,1; 23,4]). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese spiegelte sich auch in den Effektschätzern RR und ARR wider (p-Wert = 0,041).

In der Subdimension körperliche Rollenfunktion zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um 1,8 Punkte für Evolocumab und um -2,5 Punkte für die Lipidapherese. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: 4,3 (5,3) [-6,2; 14,8]; p-Wert = 0,4199).

In der Subdimension körperliche Schmerzen kam es nach 6 Wochen zu einer mittleren Veränderung von 5,7 Punkten unter einer Evolocumab-Behandlung und von -7,3 Punkten unter Durchführung einer Lipidapherese. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: 12,9 (6,1) [1,0; 24,9]; p-Wert = 0,0335). Der Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Schmerzen um  $\geq 3$  Punkte bzw.  $\geq 5$  Punkte betrug im Evolocumab-Arm 42,1 % und im Lipidapherese-Arm 15,0 %. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen war mit einem p-Wert von 0,082 jedoch statistisch nicht signifikant (OR (SE) [95 %-KI]: 4,1 (0,8) [0,9; 19,0]).

In der Subdimension allgemeine Gesundheitswahrnehmung zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um 4,6 Punkte unter Behandlung mit Evolocumab und um -1,3 Punkte unter Durchführung einer Lipidapherese. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungen war nicht signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: 5,9 (4,1) [-2,1; 13,8]; p-Wert = 0,1500).

### **Veränderung in den Subdimensionen der MCS**

In der Subdimension Vitalität zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um 1,0 Punkte im Evolocumab-Arm und um -5,1 Punkte im Lipidapherese-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: 6,1 (4,3) [-2,3; 14,5]; p-Wert = 0,1563).

In der Subdimension soziale Funktionsfähigkeit betrug die mittlere Veränderung nach 6 Wochen 0,5 Punkte im Evolocumab-Arm und -2,2 Punkte im Lipidapherese-Arm. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: 2,7 (7,4) [-11,8; 17,2]; p-Wert = 0,7168).

In der Subdimension emotionale Rollenfunktion zeigte sich nach 6 Wochen keine Veränderung im Evolocumab-Arm und eine mittlere Veränderung um 3,3 Punkte im Lipidapherese-Arm. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: -3,3 (5,3) [-13,8; 7,1]; p-Wert = 0,5292).

In der Subdimension psychisches Wohlbefinden betrug die mittlere Veränderung nach 6 Wochen 0,6 Punkte im Evolocumab-Arm und -3,8 Punkte im Lipidapherese-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: 4,4 (4,1) (-3,6; 12,4); p-Wert = 0,2806).

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf Grundlage der direkt vergleichenden APHERESE-Studie beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2 zu entnehmen.

**4.3.1.3.1.4 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 4-43: Operationalisierung von Nebenwirkungen

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| APHERESE  | <p>Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde anhand des therapiebedingten Auftretens von UE bewertet. Dabei wurden die UE anhand ihres Schweregrades nach den NCI CTCAE-Kriterien unterteilt und wie folgt kategorisiert und bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• UE, die zum Studienabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse</li> <li>○ UE an Einstichstelle</li> <li>○ Neurokognitive Ereignisse</li> <li>○ Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen</li> <li>○ Diabetesbezogene Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Das Auftreten der UE wurde über die gesamte Studiendauer erfasst und zu Wo. 6 analysiert. Unerwünschte Ereignisse wurden vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert und die Schwere anhand der NCI CTCAE eingestuft. 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.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p> |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |
| Quelle: (Amgen Inc. 2017b)                                |  |

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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 |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| APHERESE | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Gruppenzuordnung der APHERESE-Studie konnte aufgrund der Invasivität der Lipidapherese nicht verblindet werden, so dass Patienten und Prüfarzte zwangsläufig Kenntnis über die Therapiezuweisung hatten.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte in der Studie APHERESE anhand der FAS-Population, in der alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten, 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

Aufgrund des offenen Studiendesigns der APHERESE-Studie und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patienten, die von den UE und Nebenwirkungen berichteten, als auch das behandelnde Personal, das die Ereignisse und Nebenwirkungen dokumentierte, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Diese Kenntnis kann potenziell zu einer höheren Aufmerksamkeit und Sensibilität für das Auftreten möglicher UE führen und somit die Ergebnisse möglicherweise verzerren.

Da dies jedoch in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen der Fall war, ist eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung eher unwahrscheinlich. Das mögliche Verzerrungspotenzial des Endpunktes wurde vorsichtshalber dennoch als hoch eingestuft.

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

Im Folgenden wird die Auswertung der Endpunkte in der Nutzendimension Nebenwirkungen präsentiert. Insgesamt traten in der APHERESE-Studie nur wenige Fälle mit Nebenwirkungen auf. Hierfür sind verschiedene Gründe denkbar, wie die eher geringe Anzahl an eingeschlossenen Patienten, die kurze Studiendauer, aber auch die im Regelfall eher später eintretenden UE bei der Lipidapherese-Behandlung. Auf eine tabellarische Darstellung der Endpunkte, für die keine Ereignisse eintraten, wurde verzichtet. Zu diesen zählten die UE, die zum Studienabbruch, zum Tod oder zu Reaktionen an der Einstichstelle führten sowie neurokognitive Ereignisse, Transaminaseerhöhungen, Leberfunktionsstörungen und diabetes-bezogene Ereignisse.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt   | Evolocumab       |                              | Lipidapherese    |                              | Evolocumab vs. Lipidapherese |                      |                            |                     |
|--|------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|
|  | 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 <sup>a</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>   |                  |                              |                  |                              |                              |                      |                            |                     |
| Gesamtrate UE  | 19               | 10 (52,6)                    | 20               | 8 (40,0)                     | 1,7 (0,7) [0,5, 5,9]         | 1,3 (0,4) [0,7, 2,6] | -12,6 (15,8) [-43,7, 18,4] | 0,527               |
| Gesamtrate SUE   | 19               | 0 (0,0)                      | 20               | 2 (10,0)                     | n.b.                         | n.b.                 | n.b.                       | n.b.                |
| <p>a: Der p-Wert basiert auf Fisher's Exaktem Test.<br/> b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/> Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |                  |                              |                  |                              |                              |                      |                            |                     |

Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt   | Evolocumab       |                              | Lipidapherese    |                              | Evolocumab vs. Lipidapherese |                   |                    |        |
|--|------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
|  | 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 |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>a</sup></i>   |                  |                              |                  |                              |                              |                   |                    |        |
| Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse  | 19               | 2 (10,5)                     | 20               | 0 (0,0)                      | n.b.                         | n.b.              | n.b.               | n.b.   |
| <p>a: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/> Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |                  |                              |                  |                              |                              |                   |                    |        |

In der Zielpopulation trat unter Behandlung mit Evolocumab bei 10 Patienten (52,6 %) und unter Durchführung der Lipidapherese bei 8 Patienten (40,0 %) mindestens ein UE auf (OR (SE) [95 %-KI]: 1,7 (0,7) [0,5; 5,9]). Die Effektschätzer RR und ARR zeigten vergleichbare Effekte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,527).

SUE traten bei zwei Patienten (10,0 %) im Lipidapherese-Arm auf. Bei den SUE handelte es sich um eine myokardiale Ischämie (Grad 3) und einen Atemstillstand (Grad 4; Patient hörte infolge eines Sturzes kurzzeitig auf zu atmen). Laut Einschätzung der Prüfarzte stand keines der SUE in einem kausalen Zusammenhang mit der Lipidapherese als Behandlungsform oder mit der Studiendurchführung. Der Evolocumab-Arm hatte keine SUE zu verzeichnen. Aufgrund dieser geringen Ereigniszahlen ließen sich die Effektschätzer OR, RR und ARR nicht berechnen.

Die Evolocumab-Behandlung ging in 10,5 % der Fälle mit einer Hypersensitivitätsreaktion einher. Da unter Durchführung einer Lipidapherese kein körperfremdes Protein injiziert wurde, waren erwartungsgemäß keine Vorfälle zu verzeichnen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ließen sich die Effektschätzer OR, RR und ARR nicht berechnen.

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf Grundlage der direkt vergleichenden APHERESE-Studie beruht.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2 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.*

Die Subgruppenanalyse LDL-C beim Screening ( $< 160$  mg/dl,  $\geq 160$  mg/dl) wurde in der APHERESE-Studie a priori definiert. Alle anderen Subgruppenanalysen wurden a posteriori definiert, um die formalen Anforderungen der Dossiervorlage zu erfüllen (Tabelle 4-47).

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

Tabelle 4-47: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen

| <b>Merkmal</b>  | <b>Subgruppen</b>               |
|---|---------------------------------|
| <i>Demografische Charakteristika</i>  |                                 |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich              |
| Alter   | $< 65$ J., $\geq 65$ J.         |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere     |
| <i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>  |                                 |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | $< 160$ mg/dl, $\geq 160$ mg/dl |
| LDL-C zu Studienbeginn  | $< 130$ mg/dl, $\geq 130$ mg/dl |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                        |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                        |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                        |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a) |                                 |

Unterschiedliche Effekte in den Subgruppen können durch einen Interaktionstest identifiziert werden. Dabei gilt ein p-Wert von  $\leq 0,05$  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 Subgruppen-ergebnisse für Subgruppenanalysen mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  des Interaktionstests.

Die vollständigen Subgruppenanalysen wurden ungeachtet des Interaktionstestergebnisses in Modul 5 abgelegt (Amgen Inc. 2017a). Für einige Endpunkte war eine Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Fallzahlen mathematisch nicht möglich oder statistisch nicht sinnvoll (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Dies betraf zunächst die LDL-C Responderanalysen Anteil Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Wertes um  $\geq 30\%$ , um  $\geq 50\%$ , auf  $< 100$  mg/dl und auf  $< 70$  mg/dl. Weiterhin wurden keine Subgruppenanalyse für die Responderanalyse Anteil Patienten mit einer Veränderung der PCS  $\geq 5$  Punkte durchgeführt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden ebenfalls keine Subgruppenanalysen vorgenommen, mit Ausnahme der Gesamtrate an UE.

#### 4.3.1.3.2.1 Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 – RCT

Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal  | Subgruppen                      | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|--|---------------------------------|--|
|  |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>   |                                 |  |
| Geschlecht   | Männlich, weiblich              | n.b.   |
| Alter  | $< 65$ J., $\geq 65$ J.         | n.b.   |
| Geografische Region  | Nordamerika, Europa, andere     | 1,000  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung   | $< 160$ mg/dl, $\geq 160$ mg/dl | 1,000  |
| LDL-C zu Studienbeginn   | $< 130$ mg/dl, $\geq 130$ mg/dl | 1,000  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$   | Ja, nein                        | 1,000  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko   | Ja, nein                        | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn   | Ja, nein                        | 1,000  |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                                 |  |

Für den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**4.3.1.3.2.2 Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4 – RCT****Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes**

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal  | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|--|-----------------------------|--|
|  |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>   |                             |  |
| Geschlecht   | Männlich, weiblich          | 0,8313   |
| Alter  | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,2925   |
| Geografische Region  | Nordamerika, Europa, andere | 0,9586   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung   | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,1087   |
| LDL-C zu Studienbeginn   | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,7704   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2  | Ja, nein                    | 0,2067   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko   | Ja, nein                    | 0,3349   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn   | Ja, nein                    | 0,3634   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Repeated Measures Model.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Absolute Veränderung des LDL-C-Wertes**

Tabelle 4-50: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal  | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|--|-----------------------------|--|
|  |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>a</sup></i>   |                             |  |
| Geschlecht   | Männlich, weiblich          | 0,7717   |
| Alter  | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,2205   |
| Geografische Region  | Nordamerika, Europa, andere | 0,7017   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung   | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,0170   |
| LDL-C zu Studienbeginn   | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,3368   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2  | Ja, nein                    | 0,4278   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko   | Ja, nein                    | 0,2821   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn   | Ja, nein                    | 0,2314   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Repeated Measures Model.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Anhand des Interaktionstests ergab sich für den Endpunkt absolute Veränderung des LDL-C-Wertes ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal LDL-C-Wert beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung (p-Wert = 0,0170). Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse wird im Folgenden näher dargestellt.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Subgruppe  | Evolocumab<br>(N = 19)                                |                               |                    |                          | Lipidapheresese<br>(N = 20)                           |                               |                    |                          | Evolocumab vs.<br>Lipidapheresese  |                     |
|--|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn | Wert zu<br>Woche 6 | Mittlere<br>Veränderung  | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn | Wert zu<br>Woche 6 | Mittlere<br>Veränderung  | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
|  |   | MW<br>(SD)                    | MW<br>(SD)         | LSM <sup>c</sup><br>(SE) |   | MW<br>(SD)                    | MW<br>(SD)         | LSM <sup>c</sup><br>(SE) |                                    |                     |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |   |                               |                    |                          |   |                               |                    |                          |                                    |                     |
| <i>LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung</i>  |   |                               |                    |                          | <i>Interaktionstest<sup>g</sup>: p-Wert = 0,0170</i>  |                               |                    |                          |                                    |                     |
| < 160 mg/dL  | 11/11   | 139,6<br>(16,8)               | 74,3<br>(39,3)     | -65,4<br>(7,4)           | 11/11   | 132,4<br>(14,9)               | 128,<br>(24,1)     | -3,7<br>(7,4)            | -61,7 (10,4)<br>[-83,5; -39,9]     | < 0,0001            |
| ≥ 160 mg/dL  | 8/8   | 170,0<br>(11,9)               | 78,5<br>(30,4)     | -91,5<br>(10,2)          | 8/9   | 172,8<br>(16,4)               | 188,0<br>(19,4)    | 15,2<br>(10,0)           | -106,7 (14,3)<br>[-137,4; -76,0]   | < 0,0001            |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche 4.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem Repeated Measures Model, welches Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktor (via IVRS), geplante Visite und die Interaktion der Behandlung mit der geplanten Visite als Kovariate beinhaltet. Fehlende Werte zu Woche 4 wurden durch Werte zu Woche 6 imputiert.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapheresese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem Repeated Measures Model.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     g: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Repeated Measures Model.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |   |                               |                    |                          |   |                               |                    |                          |                                    |                     |

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LDL-C-Wertes ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch den Subgruppenparameter LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung. In der Subgruppenanalyse nach LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung waren die Effekte gleichgerichtet sowie zugunsten von Evolocumab ausgerichtet. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant. Relativ gesehen lag die Reduktion des LDL-C in beiden Subgruppen sehr nah beieinander. Sie war für die Gruppe  $\geq 160$  mg/dl LDL-C jedoch etwas größer. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei Randomisierung zwar nach dem LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung ( $< 160$  mg/dl,  $\geq 160$  mg/dl) stratifiziert worden ist, allerdings war die Studie ansonsten aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt, Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (z.B. aufgrund der geringen Anzahl an Beobachtungen in den jeweiligen Subgruppen und der fehlenden statistischen Power). Es ist daher davon auszugehen, dass hier zwar möglicherweise eine Effektmodifikation vorliegt, diese jedoch aufgrund der genannten methodischen Limitationen äußerst unwahrscheinlich ist.

#### 4.3.1.3.2.3 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 – RCT

##### Veränderung der PCS

Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                      | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|---------------------------------|--|
|   |                                 | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                                 |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich              | 0,3485   |
| Alter   | $< 65$ J., $\geq 65$ J.         | 0,2484   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere     | 0,6402   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | $< 160$ mg/dl, $\geq 160$ mg/dl | 0,2900   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | $< 130$ mg/dl, $\geq 130$ mg/dl | 0,3556   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                        | 0,0820   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                        | 0,5758   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                        | 0,6771   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                                 |  |

Für den Endpunkt Veränderung der PCS ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

### Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 3$

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                    | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-------------------------------|--|
|   |                               | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                               |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich            | 1,000  |
| Alter   | < 65 J., $\geq$ 65 J.         | 1,000  |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere   | 1,000  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, $\geq$ 160 mg/dl | 0,433  |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, $\geq$ 130 mg/dl | 1,000  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                      | 0,344  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                      | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                      | 0,429  |
| <p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.</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 Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS  $\geq 3$  ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Veränderung der MCS**

Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,5082   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,2660   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,5915   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,1209   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,7293   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,4147   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,7316   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,8594   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Für den Endpunkt Veränderung der MCS ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit**

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,5492   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,0278   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,3290   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,8463   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,4347   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,0024   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,3829   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,3050   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Anhand der Interaktionstests ergab sich für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit je ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter (p-Wert = 0,0278) und Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2 (p-Wert = 0,0024). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse werden im Folgenden näher dargestellt.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Subgruppe   | Evolocumab<br>(N = 19)                                |   |                                  |   | Lipidapherese<br>(N = 20)                             |   |                                  |   | Evolocumab vs.<br>Lipidapherese    |                     |
|---|---|---|----------------------------------|---|---|---|----------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>  |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |
| <i>Alter</i>  |   |   |                                  |   | <i>Interaktionstest<sup>g</sup>: p-Wert = 0,0278</i>  |   |                                  |   |                                    |                     |
| < 65 J.   | 7/7   | 67,1<br>(27,4)                              | 64,3<br>(28,3)                   | -3,1<br>(2,6)                                       | 14/14   | 86,3<br>(12,9)                              | 83,2<br>(14,8)                   | -2,8<br>(1,8)                                       | -0,4 (3,2)<br>[-6,5, 5,8]          | 0,9117              |
| ≥ 65 J.   | 12/12   | 63,7<br>(25,2)                              | 67,9<br>(24,2)                   | 4,9<br>(2,0)  | 6/6   | 69,2<br>(27,8)                              | 64,2<br>(27,8)                   | -5,0<br>(2,8)                                       | 9,9 (3,4)<br>[3,2, 16,6]           | 0,0038              |
| <i>Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2</i>  |   |   |                                  |   | <i>Interaktionstest<sup>g</sup>: p-Wert = 0,0024</i>  |   |                                  |   |                                    |                     |
| Ja  | 17/17   | 64,7<br>(26,1)                              | 67,6<br>(25,6)                   | 3,2<br>(1,6)  | 12/12   | 74,8<br>(21,7)                              | 69,2<br>(22,3)                   | -5,1<br>(1,9)                                       | 8,3 (2,5)<br>[3,5; 13,2]           | 0,0008              |
| Nein  | 2/2   | 67,5<br>(24,7)                              | 57,5<br>(24,7)                   | -10,0<br>(4,6)                                      | 8/8   | 90,6<br>(11,2)                              | 90,0<br>(9,6)                    | -0,8<br>(2,4)                                       | -9,2 (5,2)<br>[-19,4, 1,0]         | 0,0771              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     g: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |

Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn  $\geq 2$ .

In der Subgruppenanalyse nach Alter waren die Effekte nicht gleichgerichtet. Für Patienten unter 65 Jahren führte die Behandlung mit Evolocumab zu einem sehr ähnlichen Ergebnis bezüglich der Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Behandlung mittels Lipidapherese. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. In der Patientengruppe  $\geq 65$  Jahre zeigte sich hingegen eine Erhöhung der körperlichen Funktionsfähigkeit in der Evolocumab-Gruppe gegenüber einer Verringerung derselben in der Lipidapherese-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Grundsätzlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, dass die APHERESE-Studie aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt war, Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (v.a. aufgrund der fehlenden Randomisierung auf der Subgruppenebene und der fehlenden statistischen Power). Aufgrund der methodischen Limitationen der vorliegenden Analyse wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen.

In der Subgruppenanalyse nach Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn  $\geq 2$  waren die Effekte nicht gleichgerichtet. Patienten, die zu Studienbeginn mindestens zwei Risikofaktoren für eine KHK aufwiesen, profitierten von der Behandlung mit Evolocumab. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Evolocumab zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber der Lipidapherese führte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei Patienten mit nur einem oder keinem Risikofaktor für KHK zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser war entsprechend statistisch nicht signifikant. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Anzahl an Patienten, die in diese Analyse einging, äußerst gering und damit wenig zuverlässig war. Im Evolocumab-Arm wiesen zwei Patienten nur einen oder keinen Risikofaktor für KHK auf. Im Lipidapherese-Arm waren es acht Patienten. Grundsätzlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, dass die APHERESE-Studie aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt war, Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (v.a. aufgrund der fehlenden Randomisierung auf der Subgruppenebene und der fehlenden statistischen Power). Aufgrund der methodischen Limitationen der vorliegenden Analyse wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn  $\geq 2$  ausgegangen.

**Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 3$  Punkte**

Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal  | Subgruppen                    | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|--|-------------------------------|--|
|  |                               | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>   |                               |  |
| Geschlecht   | Männlich, weiblich            | 1,000  |
| Alter  | < 65 J., $\geq 65$ J.         | 0,103  |
| Geografische Region  | Nordamerika, Europa, andere   | 0,387  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung   | < 160 mg/dl, $\geq 160$ mg/dl | 1,000  |
| LDL-C zu Studienbeginn   | < 130 mg/dl, $\geq 130$ mg/dl | 1,000  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$   | Ja, nein                      | 0,327  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko   | Ja, nein                      | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn   | Ja, nein                      | 0,329  |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                               |  |

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 3$  Punkte ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 5$  Punkte**

Tabelle 4-58: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 5$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal  | Subgruppen                    | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|--|-------------------------------|--|
|  |                               | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>   |                               |  |
| Geschlecht   | Männlich, weiblich            | 1,000  |
| Alter  | < 65 J., $\geq 65$ J.         | 0,103  |
| Geografische Region  | Nordamerika, Europa, andere   | 0,387  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung   | < 160 mg/dl, $\geq 160$ mg/dl | 1,000  |
| LDL-C zu Studienbeginn   | < 130 mg/dl, $\geq 130$ mg/dl | 1,000  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$   | Ja, nein                      | 0,327  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko   | Ja, nein                      | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn   | Ja, nein                      | 0,329  |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                               |  |

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit  $\geq 5$  Punkte ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Veränderung der körperlichen Rollenfunktion**

Tabelle 4-59: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,0311   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,1472   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,3184   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,8482   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,1300   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,1112   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,6926   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,5334   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Anhand des Interaktionstests ergab sich für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Rollenfunktion ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (p-Wert = 0,0311). Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse wird im Folgenden näher dargestellt.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Subgruppe   | Evolocumab<br>(N = 19)                                |   |                                  |   | Lipidapherese<br>(N = 20)                             |   |                                  |   | Evolocumab vs.<br>Lipidapherese    |                     |
|---|---|---|----------------------------------|---|---|---|----------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|   | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>  |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |
| <i>Geschlecht</i>   |   |   |                                  |   | <i>Interaktionstest<sup>g</sup>: p-Wert = 0,0311</i>  |   |                                  |   |                                    |                     |
| Männlich  | 10/10   | 71,9<br>(25,2)                              | 79,4<br>(24,3)                   | 8,2<br>(5,0)  | 13/13   | 88,5<br>(12,7)                              | 82,2<br>(18,5)                   | -5,4<br>(4,4)                                       | 13,6 (6,6)<br>[0,7; 26,6]          | 0,0388              |
| Weiblich  | 9/9   | 66,0<br>(34,1)                              | 60,4<br>(32,6)                   | -5,4<br>(5,2)                                       | 7/7   | 60,7<br>(17,2)                              | 64,3<br>(16,8)                   | 3,3<br>(6,0)  | -8,7 (8,0)<br>[-24,3, 7,0]         | 0,2768              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     g: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |

Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Rollenfunktion ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch den Subgruppenparameter Geschlecht. Die Effekte waren in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht gleichgerichtet. Die Behandlung mit Evolocumab führte in der männlichen Patientengruppe zu einer Verbesserung der körperlichen Rollenfunktion gegenüber der Lipidapherese. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei weiblichen Patienten zeigte sich für die Behandlung mit Evolocumab kein Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung der körperlichen Rollenfunktion. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Grundsätzlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, dass die APHERESE-Studie aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt war, Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (v.a. aufgrund der fehlenden Randomisierung auf der Subgruppenebene und der fehlenden statistischen Power). Aufgrund der methodischen Limitationen der vorliegenden Analyse wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

### Veränderung der körperlichen Schmerzen

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der körperlichen Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,6958   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,2794   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,8300   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,2026   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,7208   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,8002   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,2895   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,2074   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Schmerzen ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 3$  Punkte**

Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                    | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-------------------------------|--|
|   |                               | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                               |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich            | 0,523  |
| Alter   | < 65 J., $\geq$ 65 J.         | 0,144  |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere   | 1,000  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, $\geq$ 160 mg/dl | 1,000  |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, $\geq$ 130 mg/dl | 0,471  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                      | 1,000  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                      | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                      | 1,000  |
| <p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.</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 Anteil Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 3$  Punkte ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 5$  Punkte**

Tabelle 4-63: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Anteil Patienten mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 5$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                    | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-------------------------------|--|
|   |                               | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                               |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich            | 0,523  |
| Alter   | < 65 J., $\geq$ 65 J.         | 0,144  |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere   | 1,000  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, $\geq$ 160 mg/dl | 1,000  |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, $\geq$ 130 mg/dl | 0,471  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                      | 1,000  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                      | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                      | 1,000  |
| <p>a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.</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 Anteil Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Schmerzen  $\geq 5$  Punkte ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung**

Tabelle 4-64: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,1838   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,0195   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,1891   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,2084   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,7457   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,2471   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,6014   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,5362   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Anhand des Interaktionstests ergab sich für den Endpunkt Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (p-Wert = 0,0195). Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse wird im Folgenden näher dargestellt.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Subgruppe  | Evolocumab<br>(N = 19)                                |   |                                  |   | Lipidapherese<br>(N = 20)                             |   |                                  |   | Evolocumab vs.<br>Lipidapherese    |                     |
|--|---|---|----------------------------------|---|---|---|----------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i>   |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |
| <i>Alter</i>   |   |   |                                  |   | <i>Interaktionstest<sup>g</sup>: p-Wert = 0,0195</i>  |   |                                  |   |                                    |                     |
| < 65 J.  | 7/7   | 42,9<br>(14,3)                              | 55,0<br>(17,4)                   | 11,6<br>(4,5)                                       | 14/14   | 65,0<br>(17,4)                              | 60,7<br>(20,5)                   | -3,8<br>(3,2)                                       | 15,4 (5,5)<br>[4,5; 26,3]          | 0,0055              |
| ≥ 65 J.  | 12/12   | 53,4<br>(19,3)                              | 52,4<br>(21,1)                   | 0,5<br>(3,6)  | 6/6   | 53,0<br>(21,5)                              | 57,2<br>(16,5)                   | 4,2<br>(4,8)  | -3,7 (6,0)<br>[-15,5; 8,1]         | 0,5376              |
| <p>a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.<br/>                     b: Alle randomisierten Patienten.<br/>                     c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.<br/>                     d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.<br/>                     e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br/>                     g: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br/>                     Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>                     Quelle: (Amgen Inc. 2017a)</p> |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |

In der Subgruppenanalyse nach Alter waren die Effekte nicht gleichgerichtet. Für Patienten unter 65 Jahren war die Behandlung mit Evolocumab aufgrund einer Verbesserung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung der Behandlung mittels Lipidapherese überlegen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant. In der Patientengruppe  $\geq 65$  Jahre zeigte sich hingegen kein Unterschied hinsichtlich der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zwischen der Evolocumab-Gruppe und der Lipidapherese-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war entsprechend statistisch nicht signifikant. Grundsätzlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, dass die APHERESE-Studie aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt war, Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (v.a. aufgrund der fehlenden Randomisierung auf der Subgruppenebene und der fehlenden statistischen Power). Aufgrund der methodischen Limitationen der vorliegenden Analyse wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen.

### Veränderung der Vitalität

Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der Vitalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                    | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-------------------------------|--|
|   |                               | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                               |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich            | 0,3146   |
| Alter   | < 65 J., $\geq 65$ J.         | 0,1140   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere   | 0,1560   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, $\geq 160$ mg/dl | 0,4199   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, $\geq 130$ mg/dl | 0,8691   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn $\geq 2$  | Ja, nein                      | 0,4182   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                      | 0,8339   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                      | 0,2324   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                               |  |

Für den Endpunkt Veränderung der Vitalität ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit**

Tabelle 4-67: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,5627   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,1318   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,7203   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,2364   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,5558   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,0729   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,4060   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,5538   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Für den Endpunkt Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

**Veränderung der emotionalen Rollenfunktion**

Tabelle 4-68: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung der emotionalen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,0082   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,8284   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,8262   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,2197   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,4625   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,7582   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,6826   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,6306   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Anhand des Interaktionstests ergab sich für den Endpunkt Veränderung der emotionalen Rollenfunktion ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (p-Wert = 0,0082). Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse wird im Folgenden näher dargestellt.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Veränderung der emotionalen Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Subgruppe                                    | Evolocumab<br>(N = 19)                                |   |                                  |   | Lipidapherese<br>(N = 20)                             |   |                                  |   | Evolocumab vs.<br>Lipidapherese    |                     |
|--|---|---|----------------------------------|---|---|---|----------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
|  | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | Anzahl<br>Patienten<br>n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> | Wert zu<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Wert zu<br>Woche 6<br>MW<br>(SD) | Mittlere<br>Veränderung<br>LSM <sup>c</sup><br>(SE) | MWD <sup>d</sup> (SE)<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>e</sup> |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>f</sup></i> |   |   |                                  |   |   |   |                                  |   |                                    |                     |
| <i>Geschlecht</i>                            |   |   |                                  |   | <i>Interaktionstest<sup>g</sup>: p-Wert = 0,0195</i>  |   |                                  |   |                                    |                     |
| Männlich                                     | 10/10   | 85,0<br>(20,3)                              | 86,7<br>(18,9)                   | 2,0<br>(4,6)  | 13/13   | 94,2<br>(12,4)                              | 90,4<br>(14,4)                   | -3,4<br>(4,1)                                       | 5,5 (6,1)<br>[-6,5; 17,4]          | 0,3721              |
| Weiblich                                     | 9/9   | 78,7<br>(22,9)                              | 76,9<br>(25,9)                   | -2,5<br>(4,9)                                       | 7/7   | 65,5<br>(19,5)                              | 82,1<br>(20,1)                   | 17,4<br>(5,5)                                       | -19,9 (7,4)<br>[-34,4; -5,4]       | 0,0070              |

a: Patienten mit einem ausgewerteten Fragebogen zu Woche 6.  
 b: Alle randomisierten Patienten.  
 c: Der Least Square Mean entstammt einem ANOVA-Modell, welches die Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktor (via IVRS) als Kovariate beinhaltet.  
 d: Die Behandlungsdifferenz verwendet Lipidapherese als Referenzwert.  
 e: Der p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.  
 f: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.  
 g: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: (Amgen Inc. 2017a)

Für den Endpunkt Veränderung der emotionalen Rollenfunktion ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch den Subgruppenparameter Geschlecht. Die Effekte waren in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht gleichgerichtet. Der für die männliche Patientengruppe festgestellte numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei weiblichen Patienten zeigte sich für die Behandlung mittels Lipidapherese ein Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Grundsätzlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, dass die APHERESE-Studie aus statistischer Sicht nicht darauf ausgelegt war, Subgruppenmerkmale im Hinblick auf eine Effektmodifikation zu untersuchen (v.a. aufgrund der fehlenden Randomisierung auf der Subgruppenebene und der fehlenden statistischen Power). Aufgrund der methodischen Limitationen der vorliegenden Analyse wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

### Veränderung des psychischen Wohlbefindens

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Veränderung des psychischen Wohlbefindens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal   | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|---|-----------------------------|--|
|   |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>  |                             |  |
| Geschlecht  | Männlich, weiblich          | 0,7282   |
| Alter   | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,1998   |
| Geografische Region   | Nordamerika, Europa, andere | 0,8568   |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung  | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,3460   |
| LDL-C zu Studienbeginn  | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 0,7494   |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2   | Ja, nein                    | 0,3204   |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko  | Ja, nein                    | 0,8382   |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn  | Ja, nein                    | 0,6147   |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem ANOVA-Modell.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Für den Endpunkt Veränderung des psychischen Wohlbefindens ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

#### 4.3.1.3.2.4 Nebenwirkungen – RCT

Insgesamt traten in der Studie APHERESE nur wenige Nebenwirkungen auf. Bei sehr geringen Fallzahlen ist eine Subgruppenanalyse zum Endpunkt mathematisch nicht möglich oder statistisch nicht sinnvoll (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Daher wurde für die Endpunkte Gesamtrate SUE und hypersensitivitätsbezogene Ereignisse keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Lediglich die Subgruppenanalyse zur Gesamtrate UE wird im Folgenden präsentiert.

#### Gesamtrate UE

Tabelle 4-71: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Merkmal  | Subgruppen                  | Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für<br>Interaktion zwischen<br>Behandlung und Subgruppe |
|--|-----------------------------|--|
|  |                             | Evolocumab vs. Lipidapherese   |
| <i>APHERESE – FAS-Population<sup>b</sup></i>   |                             |  |
| Geschlecht   | Männlich, weiblich          | 0,568  |
| Alter  | < 65 J., ≥ 65 J.            | 0,451  |
| Geografische Region  | Nordamerika, Europa, andere | 0,150  |
| LDL-C beim finalen Screening-Termin vor Randomisierung   | < 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl    | 0,515  |
| LDL-C zu Studienbeginn   | < 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl    | 1,000  |
| Risikofaktoren für KHK zu Studienbeginn ≥ 2  | Ja, nein                    | 1,000  |
| Kardiovaskuläres NCEP-Hochrisiko   | Ja, nein                    | 1,000  |
| Diagnostizierte KHK oder KHK Risikoäquivalent zu Studienbeginn   | Ja, nein                    | 1,000  |
| a: Der Interaktions-p-Wert basiert auf Zelen's Exaktem Test. Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde der Interaktions-p-Wert zwischen Nordamerika und Europa berechnet.<br>b: Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Inc. 2017a) |                             |  |

Für den Endpunkt Gesamtrate UE ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale anhand der jeweils durchgeführten Interaktionstests.

#### 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.*

Die Ableitung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab erfolgte auf Grundlage der randomisierten, aktivkontrollierten, multizentrischen, offenen Phase III-Studie APHERESE. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese untersucht. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich eine medikamentöse lipidsenkende Hintergrundtherapie verabreicht. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um erwachsene Patienten, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren, und die sich deshalb einer Lipidapherese als „ultima ratio“ unterziehen mussten.

Die Bewertung der APHERESE-Studie erfolgte auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6, Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4, Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 und durch die Bewertung des Endpunktes Nebenwirkungen. In Tabelle 4-72 sind die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie APHERESE

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                     |                               |                                | p-Wert  |
|---|---|--|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| <i>APHERESE</i>   |   |  |                               |                               |                                |         |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>OR (SE)<br/>[95 %-KI]</b>  | <b>RR(SE)<br/>[95 %-KI]</b>   | <b>ARR (SE)<br/>[95 %-KI]</b>  |         |
| Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6 | 16 (84,2)/19  | 2 (10,0)/20  | 48,0 (1,0)<br>[7,1; 324,7]    | 8,4 (0,7)<br>[2,2; 31,8]      | -74,2 (10,7)<br>[-95,2; -53,2] | < 0,001 |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>MWD (SE)<br/>[95 %-KI]</b> |                               |                                |         |
| Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4   |   |  |                               |                               |                                |         |
| Prozentuale Veränderung   | 19 (100,0)/19   | 19 (95,0)/20   |                               | -52,7 (5,6)<br>[-64,2; -41,3] |                                | < 0,001 |
| Absolute Veränderung  | 19 (100,0)/19   | 19 (95,0)/20   |                               | -81,0 (9,2)<br>[-99,6; -62,3] |                                | < 0,001 |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>OR (SE)<br/>[95 %-KI]</b>  | <b>RR(SE)<br/>[95 %-KI]</b>   | <b>ARR (SE)<br/>[95 %-KI]</b>  |         |
| Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4   |   |  |                               |                               |                                |         |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 30 %   | 17 (89,5)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                          | n.b.                          | -89,5 (7,0)<br>[-100,0; -75,7] | < 0,001 |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 50 %   | 10 (52,6)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                          | n.b.                          | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2] | < 0,001 |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 100 mg/dl   | 16 (84,2)/19  | 1 (5,3)/19   | 96,0 (1,2)<br>[9,05; 1.018,0] | 16,0 (1,0)<br>[2,4; 108,9]    | -78,9 (9,8)<br>[-98,2; -59,7]  | < 0,001 |

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

| Endpunkte  | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                           |                                   |                                     | p-Wert  |
|--|---|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl   | 10 (52,6)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                                | n.b.                              | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2]      | < 0,001 |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>MWD (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |                                   |                                     |         |
| Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 |   |  |                                     |                                   |                                     |         |
| Veränderung in Summenscores  |   |  |                                     |                                   |                                     |         |
| Veränderung der PCS  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 3,8 (1,4)<br>[1,0; 6,6]             |                                   |                                     | 0,0083  |
| Veränderung der MCS  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 0,3 (2,7)<br>[-5,0; 5,5]            |                                   |                                     | 0,9231  |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>OR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b>  | <b>RR(SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>ARR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |         |
| Anteil mit Verbesserung in Summenscores  |   |  |                                     |                                   |                                     |         |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3  | 7 (36,8)/19   | 1 (5,0)/20   | 11,1 (1,1)<br>[1,2; 101,7]          | 7,37 (1,0)<br>[1,0; 54,4]         | -31,8 (12,1)<br>[-55,5; -8,1]       | 0,020   |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5  | 5 (26,3)/19   | 0 (0,0)/20   | n.b.                                | n.b.                              | -26,3 (10,1)<br>[-46,1; -6,5]       | 0,020   |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>MWD (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |                                   |                                     |         |
| Veränderung in Subdimensionen der PCS  |   |  |                                     |                                   |                                     |         |
| Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 5,3 (2,3)<br>[0,7; 9,9]             |                                   |                                     | 0,0233  |
| Veränderung der körperlichen Rollenfunktion  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 4,3 (5,3)<br>[-6,2; 14,8]           |                                   |                                     | 0,4199  |

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

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                          |                                   |                                     | p-Wert |
|---|---|--|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------|
| Veränderung der körperlichen Schmerzen                      | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 12,9 (6,1)<br>[1,0; 24,9]          |                                   |                                     | 0,0335 |
| Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung          | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 5,9 (4,1)<br>[-2,1; 13,8]          |                                   |                                     | 0,1500 |
| Veränderung in Subdimensionen der MCS                       |   |  |                                    |                                   |                                     |        |
| Veränderung der Vitalität                                   | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 6,1 (4,3)<br>[-2,3; 14,5]          |                                   |                                     | 0,1563 |
| Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit                 | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 2,7 (7,4)<br>[-11,8; 17,2]         |                                   |                                     | 0,7168 |
| Veränderung der emotionalen Rollenfunktion                  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | -3,3 (5,3)<br>[-13,8; 7,1]         |                                   |                                     | 0,5292 |
| Veränderung des psychischen Wohlbefindens                   | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 4,4 (4,1)<br>[-3,6; 12,4]          |                                   |                                     | 0,2806 |
| <b>Lebensqualität</b>                                       |   |  | <b>OR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>RR(SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>ARR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |        |
| Anteil mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit |   |  |                                    |                                   |                                     |        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq$ 3          | 9 (47,4)/19   | 3 (15,0)/20  | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]           | 3,2 (0,8)<br>[1,0; 9,9]           | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0]       | 0,041  |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq$ 5          | 9 (47,4)/19   | 3 (15,0)/20  | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]           | 3,2 (0,8)<br>[1,0; 9,9]           | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0]       | 0,041  |
| Anteil mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen          |   |  |                                    |                                   |                                     |        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq$ 3          | 8 (42,1)/19   | 3 (15,0)/20  | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]           | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0]           | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1]        | 0,082  |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq$ 5          | 8 (42,1)/19   | 3 (15,0)/20  | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]           | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0]           | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1]        | 0,082  |

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

| Endpunkte  | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß               |                         |                               | p-Wert |
|--|---|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------|
| Nebenwirkungen   |   |  | OR (SE)<br>[95 %-KI]    | RR(SE)<br>[95 %-KI]     | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         |        |
| Gesamtrate UE  | 10 (52,6)/19  | 8 (40,0)/20  | 1,7 (0,7)<br>[0,5; 5,9] | 1,3 (0,4)<br>[0,7; 2,6] | -12,6 (15,8)<br>[-43,7; 18,4] | 0,527  |
| Gesamtrate SUE   | 0 (0,0)/19  | 2 (10,0)/20  | n.b.                    | n.b.                    | n.b.                          | n.b.   |
| UE, die zum Studienabbruch führten   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        |
| UE, die zum Tod führten  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        |
| UE von besonderem Interesse  |   |  |                         |                         |                               |        |
| Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse  | 2 (10,5)/19   | 0 (0,0)/20   | n.b.                    | n.b.                    | n.b.                          | n.b.   |
| UE an Einstichstelle   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        |
| Neurokognitive Ereignisse  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        |
| Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        |
| Diabetesbezogene Ereignisse  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        |
| a: Anzahl Patienten mit Ereignis.<br>b: Prozentangaben händisch berechnet.<br>c: Anzahl Patienten im Studienarm.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quellen: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a) |   |  |                         |                         |                               |        |

## Morbidität

### *Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6*

Eine Lipidapherese konnte unter Evolocumab bei 84,2 % der Studienteilnehmer und damit deutlich häufiger vermieden werden als im Lipidapherese-Arm (10,0 %). Die Vermeidung der Lipidapherese im Lipidapherese-Arm war vermutlich auf die inhärente Variabilität des LDL-C-Wertes oder die Rebound-Kinetik bei der Behandlung der beiden betroffenen Patienten zurückzuführen, da Frequenz und Art der verwendeten Lipidapherese unverändert geblieben sind und sich daraus keine Erklärung für die Vermeidung der Lipidapherese ableiten lässt. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 48-fach höhere Chance, weitere Lipidapherese-Behandlungen zu vermeiden als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 48,0 (1,0) [7,1; 324,7]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,001). Folglich war Evolocumab der Vergleichstherapie in Bezug auf den primären Studienendpunkt deutlich überlegen. Da die Evolocumab-Therapie zu gleichbleibend niedrigen LDL-C-Werten führte (siehe folgender Abschnitt zur Veränderung des LDL-C-Wertes), ist davon auszugehen, dass die Lipidapherese auch über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hinaus durch die Evolocumab-Therapie vermieden werden kann.

### *Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4*

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes wurde in Woche 4 unter Behandlung mit Evolocumab eine mittlere LDL-C-Senkung um 50,1 % erzielt. Im Lipidapherese-Arm kam es hingegen zu einer Erhöhung des LDL-C, die im Mittel bei 2,6 % lag. Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Behandlungsarmen zeigte einen Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese und war statistisch signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: -52,7 (5,6) [-64,2; -41,3]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere absolute Veränderung des LDL-C-Wertes betrug -76,7 mg/dl für den Evolocumab-Arm und 4,3 mg/dl für den Lipidapherese-Arm (MWD (SE) [95 %-KI]: -81,0 (9,2) [-99,6; -62,3]; p-Wert < 0,0001). Folglich konnte nur im Evolocumab-Arm eine LDL-C-Senkung erreicht werden, wohingegen im Lipidapherese-Arm eine leichte Zunahme des LDL-C-Spiegels zu beobachten war. Die Zunahme des LDL-C-Spiegels im Lipidapherese-Arm lässt sich dadurch erklären, dass die Blutentnahme zur Bestimmung der LDL-C-Serumkonzentration ca. 1 Tag vor der in Woche 4 fälligen Behandlung erfolgte. Da die letzte Lipidapherese somit mindestens 1 Woche zurücklag, kam es zu einem Wiederanstieg der LDL-C-Serumkonzentration (Rebound-Effekt) und dadurch zu einer Erhöhung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Messung zu Studienbeginn. Im Evolocumab-Arm konnte das LDL-C hingegen halbiert und nachhaltig auf niedrigem Niveau gehalten werden.

Zur Messung der potentiellen LDL-C-Zielwerterreichung wurden in Woche 4 zusätzliche Responderanalysen durchgeführt. Die erste Responderanalyse berechnete den Anteil an Patienten, die den LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl erreichten. Der LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl wird in den ESC/EAS-Leitlinien für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko empfohlen (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

Unter Behandlung mit Evolocumab konnte bei 84,2 % der Patienten ein LDL-C-Wert von < 100 mg/dl erreicht werden, während unter Durchführung einer Lipidapherese nur 5,3 % der Patienten diesen Schwellenwert unterschritten. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten gemäß OR eine 96-fach höhere Chance, ihren LDL-C-Wert auf unter 100 mg/dl herabzusenken als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 96,0 (1,2) [9,05; 1.018,0]). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese (p-Wert < 0,001) spiegelte sich auch in den Effektschätzern RR und ARR wider. Zusätzlich wurde auch eine Responderanalyse mit dem LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl durchgeführt. Dieser Zielwert ist gemäß ESC/EAS-Leitlinien für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko maßgeblich, die auch Bestandteil der APHERESE-Studienpopulation waren (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). 52,6 % der Patienten, die mit Evolocumab behandelt wurden, unterschritten den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl, während unter Durchführung einer Lipidapherese keiner der Patienten diesen Zielwert erreichte. Aufgrund der fehlenden Ereigniszahlen im Lipidapherese-Arm ließen sich die Effektschätzer OR und RR nicht berechnen. Die ARR zeigte jedoch einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p-Wert < 0,001).

Weiterhin zeigte sich im Evolocumab-Arm, dass 89,5 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 30 % und 52,6 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 % erzielten. Unter Durchführung einer Lipidapherese erreichte hingegen keiner der Patienten eine LDL-C-Senkung um 30 % oder höher. Folglich ließen sich die Effektschätzer OR und RR aufgrund dieser fehlenden Ereigniszahlen im Lipidapherese-Arm wiederum nicht berechnen. Allerdings zeigte die ARR abermals einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (Reduktion  $\geq$  30 %: ARR (SE) [95 %-KI]: -89,5 (7,0) [-100,0; -75,7]; Reduktion  $\geq$  50 %: ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für beide Responderanalysen statistisch signifikant (p-Wert jeweils < 0,001).

## Lebensqualität

### *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2*

#### *Veränderung der körperlichen Gesundheit auf Basis des Summenscores PCS*

Für die Veränderung der PCS zeigte sich nach 6 Wochen eine Verbesserung um 1,8 Punkte unter Evolocumab und eine Verschlechterung um 2,0 Punkte in der Lipidapherese-Gruppe (MWD (SE) [95 %-KI]: 3,8 (1,4) [1,0; 6,6]; p-Wert = 0,0083). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Dieser Vorteil von Evolocumab zeigte sich auch in den dichotomisierten Auswertungen zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Veränderung der PCS. Hierfür wurden die Anteile an Patienten untersucht, für die eine Verbesserung der PCS in Höhe von  $\geq$  3 oder  $\geq$  5 Punkten vorlag.

Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 11-fach höhere Chance, ihre körperliche Gesundheit um mindestens 3 Punkte zu verbessern als Patienten, die mit einer Lipidapherese behandelt wurden (OR (SE) [95 %-KI]: 11,1 (1,1) [1,2; 101,7]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,020). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der PCS um  $\geq 5$  Punkte betrug unter der Evolocumab-Behandlung 26,3 %, während unter der Lipidapherese-Behandlung keiner der Patienten diese Verbesserung erreichte.

Dieses Ergebnis spricht für eine Überlegenheit von Evolocumab im Hinblick auf eine bessere körperliche Gesundheit und damit für eine höhere Lebensqualität der Patienten, die mit Evolocumab anstelle einer Lipidapherese behandelt werden.

#### *Veränderung der körperlichen Gesundheit auf Basis des Summenscores MCS*

Für den Endpunkt Veränderung der MCS zeigte sich nach 6 Wochen eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte für Evolocumab und um -0,5 Punkte für die Lipidapherese (MWD (SE) [95 %-KI]: 0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]; p-Wert = 0,9231). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auf weitere Analysen zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Veränderung der MCS (um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte) wurde daher verzichtet.

Insgesamt kann folglich von einer Gleichwertigkeit der Therapien in Bezug auf die psychische Gesundheit ausgegangen werden.

#### *Veränderung in den Subdimensionen der PCS*

Bei näherer Betrachtung der Subdimensionen der PCS konnte Evolocumab das Empfinden der Patienten bezüglich ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit (MWD (SE) [95 %-KI]: 5,3 (2,3) [0,7; 9,9]; p-Wert = 0,0233) und ihrer körperlichen Schmerzen (MWD (SE) [95 %-KI]: 12,9 (6,1) [1,0; 24,9]; p-Wert = 0,0335) verbessern. Diese Unterschiede waren beide statistisch signifikant.

Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte betrug unter Evolocumab 47,4 % und unter Lipidapherese 15,0 %. Die Anzahl an Patienten, die im Evolocumab- und im Lipidapherese-Arm eine Verbesserung um  $\geq 3$  und um  $\geq 5$  Punkte erfuhr, war für beide Responderanalysen jeweils gleich. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 5-fach höhere Chance, ihre körperliche Funktionsfähigkeit um mindestens 5 Punkte zu verbessern als Patienten unter einer Lipidapherese-Behandlung (OR (SE) [95 %-KI]: 5,1 (0,8) [1,1; 23,4]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,041) und weist auf eine klare Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter einer Evolocumab-Therapie hin.

Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Schmerzen um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 5$  Punkte betrug im Evolocumab-Arm 42,1 % und im Lipidapherese-Arm 15,0 %. In beide Analysen ging die gleiche Anzahl an Patienten ein. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war mit einem p-Wert von 0,082 jedoch statistisch nicht signifikant (OR (SE) [95 %-KI]: 4,1 (0,8) [0,9; 19,0]).

Dies ist vermutlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, die in die Responderanalysen der Subdimension körperliche Schmerzen einging. Die Ergebnisse zur Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit legen den Schluss nahe, dass sich bei einer höheren Fallzahl auch für die körperlichen Schmerzen vermutlich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Evolocumab-Therapie ergeben hätte.

Bezüglich der anderen beiden Subdimensionen der PCS, körperliche Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, konnten, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

#### *Veränderung in den Subdimensionen der MCS*

Bezüglich der Veränderung der MCS traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (MWD (SE) [95 %-KI]: 0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]; p-Wert = 0,9231). Dies bestätigte sich auch nach Analyse der Subdimensionen der MCS. Aufgrund fehlender signifikanter Behandlungsunterschiede der MCS und ihrer Subdimensionen wurde auf die Auswertung der klinischen Relevanz der gemessenen Veränderung der MCS um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte verzichtet. Insgesamt kann von einer Gleichwertigkeit der Therapien in Bezug auf die psychische Gesundheit ausgegangen werden.

#### **Nebenwirkungen**

Aufgrund der kurzen Studiendauer wurden insgesamt nur sehr wenige UE dokumentiert.

Mindestens ein UE wurde unter Evolocumab bei 52,6 % der Patienten und unter Durchführung einer Lipidapherese bei 40,0 % der Patienten dokumentiert (OR (SE) [95 %-KI]: 1,7 (0,7) [0,5; 5,9]). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,527).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei zwei Patienten (10,0 %) im Lipidapherese-Arm auf. Bei den SUE handelte es sich um eine myokardiale Ischämie (Grad 3) und einen Atemstillstand (Grad 4; Patient hörte infolge eines Sturzes kurzzeitig auf zu atmen). Laut Einschätzung der Prüfer stand keines der SUE in einem kausalen Zusammenhang mit der Lipidapherese als Behandlungsform oder mit der Studiendurchführung. Der Evolocumab-Arm hatte keine SUE zu verzeichnen.

Die Evolocumab-Behandlung ging bei 2 Patienten (10,5 %) mit einer Hypersensitivitätsreaktion einher. Da unter Durchführung einer Lipidapherese kein körperfremdes Protein injiziert wurde, waren erwartungsgemäß keine Vorfälle zu verzeichnen.

Es wurden keine UE beobachtet, die zu Reaktionen an der Einstichstelle, zu neurokognitiven Beeinträchtigungen, zu Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen, zu diabetesbezogenen Vorfällen, zum Studienabbruch oder gar zum Tod führten.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Fallzahlen ließen die Ergebnisse insgesamt auf ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit von Evolocumab schließen.

## 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 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien  | Studie                   | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|-----------------|--------------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1               | <Studie 1>               | •            |                             | •                           | •                           |
| 2               | <Studie 2><br><Studie 3> | •<br>•       |                             | •<br>•                      |                             |
| 1               | <Studie 4>               |              | •                           | •                           | •                           |
| etc.            | etc.                     | etc.         | etc.                        |                             |                             |
| etc.: et cetera |                          |              |                             |                             |                             |

*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 4-75: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-77: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 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 4-78: 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 4-79: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>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 4-81: 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.

##### 4.3.2.3.3.2 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 sollte das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, bewertet werden. Dazu wurde die randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie APHERESE des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entsprach die APHERESE-Studie der Evidenzstufe Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). In der Studie APHERESE erfolgte in einem Studienarm eine Behandlung mit Evolocumab und im anderen Studienarm eine Behandlung mit einer Lipidapherese. Sofern keine Kontraindikation vorlag, war in beiden Therapiearmen eine begleitende lipidsenkende Hintergrundtherapie, bestehend aus einer moderaten oder hochdosierten Statintherapie, vorgesehen. 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 APHERESE wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft (Anhang 4-E). Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente zur Studie APHERESE (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die APHERESE-Studie als hoch bewertet (Tabelle 4-12). Da es sich bei der Therapieoption Lipidapherese um ein invasives, zeitintensives Verfahren handelt, das folglich in der Evolocumab-Gruppe nicht imitiert werden konnte, war eine Verblindung der Studie nicht möglich. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Die Ergebnisse wurden innerhalb der Studienunterlagen transparent beschrieben und nach der vorab definierten Methodik gemäß Studienprotokoll und SAP ausgewertet. Es gab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert.

Trotz der unverblindeten Endpunkterhebung handelte es sich bei den LDL-C-Werten, auf dessen Grundlage der primäre Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese bewertet wurde, um objektive Laborparameter, die durch die Kenntnis der Intervention nicht beeinflusst wurden. Daher war eine Verzerrung trotz des formal hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowohl für den primären Endpunkt als auch für die sekundären Endpunkte zur Veränderung

des LDL-C-Wertes unwahrscheinlich, so dass das Verzerrungspotenzial auf Ebene dieser Endpunkte als niedrig eingestuft wurde. Lediglich für die Endpunkte zur Lebensqualität und dem Nebenwirkungsprofil ist von einem möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzial durch die Kenntnis der Gruppenzuordnung auszugehen.

In der Gesamtschau konnte durch die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der APHERESE-Studie ein Anhaltspunkt für einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Evolocumab-Therapie im Vergleich zur Lipidapherese gewonnen werden.

#### **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, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, erfolgte auf Grundlage der Studie APHERESE. In Tabelle 4-82 sind die Ergebnisse und das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab auf Endpunktebene zusammengefasst.

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

Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                     |                             |                                | p-Wert  | Ausmaß<br>Zusatznutzen |
|---|---|--|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|------------------------|
| <i>APHERESE</i>   |   |  |                               |                             |                                |         |                        |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>OR (SE)</b><br>[95 %-KI]   | <b>RR (SE)</b><br>[95 %-KI] | <b>ARR (SE)</b><br>[95 %-KI]   |         |                        |
| Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6 | 16 (84,2)/19  | 2 (10,0)/20  | 48,0 (1,0)<br>[7,1; 324,7]    | 8,4 (0,7)<br>[2,2; 31,8]    | -74,2 (10,7)<br>[-95,2; -53,2] | < 0,001 | beträchtlich           |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>MWD (SE)</b><br>[95 %-KI]  |                             |                                |         |                        |
| Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4   |   |  |                               |                             |                                |         |                        |
| Prozentuale Veränderung   | 19 (100,0)/19   | 19 (95,0)/20   | -52,7 (5,6)<br>[-64,2; -41,3] |                             |                                | < 0,001 | beträchtlich           |
| Absolute Veränderung  | 19 (100,0)/19   | 19 (95,0)/20   | -81,0 (9,2)<br>[-99,6; -62,3] |                             |                                | < 0,001 | beträchtlich           |
| <b>Morbidität</b>   |   |  | <b>OR (SE)</b><br>[95 %-KI]   | <b>RR (SE)</b><br>[95 %-KI] | <b>ARR (SE)</b><br>[95 %-KI]   |         |                        |
| Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4   |   |  |                               |                             |                                |         |                        |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 30 %   | 17 (89,5)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                          | n.b.                        | -89,5 (7,0)<br>[-100,0; -75,7] | < 0,001 | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 50 %   | 10 (52,6)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                          | n.b.                        | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2] | < 0,001 | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 100 mg/dl   | 16 (84,2)/19  | 1 (5,3)/19   | 96,0 (1,2)<br>[9,05; 1.018,0] | 16,0 (1,0)<br>[2,4; 108,9]  | -78,9 (9,8)<br>[-98,2; -59,7]  | < 0,001 | beträchtlich           |

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

| Endpunkte  | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                           |                                    |                                     | p-Wert  | Ausmaß<br>Zusatznutzen |
|--|---|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------|
|  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl   | 10 (52,6)/19  | 0 (0,0)/19   | n.b.                                | n.b.                               | -52,6 (11,5)<br>[-75,1; -30,2]      | < 0,001 | beträchtlich           |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>MWD (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2 |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung in Summenscores  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung der PCS  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 3,8 (1,4)<br>[1,0; 6,6]             |                                    |                                     | 0,0083  | beträchtlich           |
| Veränderung der MCS  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 0,3 (2,7)<br>[-5,0; 5,5]            |                                    |                                     | 0,9231  | nicht belegt           |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>OR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b>  | <b>RR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>ARR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |         |                        |
| Anteil mit Verbesserung in Summenscores  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3  | 7 (36,8)/19   | 1 (5,0)/20   | 11,1 (1,1)<br>[1,2; 101,7]          | 7,37 (1,0)<br>[1,0; 54,4]          | -31,8 (12,1)<br>[-55,5; -8,1]       | 0,020   | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5  | 5 (26,3)/19   | 0 (0,0)/20   | n.b.                                | n.b.                               | -26,3 (10,1)<br>[-46,1; -6,5]       | 0,020   | beträchtlich           |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |  | <b>MWD (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung in Subdimensionen der PCS  |   |  |                                     |                                    |                                     |         |                        |
| Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 5,3 (2,3)<br>[0,7; 9,9]             |                                    |                                     | 0,0233  | beträchtlich           |
| Veränderung der körperlichen Rollenfunktion  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 4,3 (5,3)<br>[-6,2; 14,8]           |                                    |                                     | 0,4199  | nicht belegt           |

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

| Endpunkte   | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß                          |                                    |                                     | p-Wert | Ausmaß<br>Zusatznutzen |
|---|---|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------|
| Veränderung der körperlichen Schmerzen                      | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 12,9 (6,1)<br>[1,0; 24,9]          |                                    |                                     | 0,0335 | beträchtlich           |
| Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung          | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 5,9 (4,1)<br>[-2,1; 13,8]          |                                    |                                     | 0,1500 | nicht belegt           |
| Veränderung in Subdimensionen der MCS                       |   |  |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| Veränderung der Vitalität                                   | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 6,1 (4,3)<br>[-2,3; 14,5]          |                                    |                                     | 0,1563 | nicht belegt           |
| Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit                 | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 2,7 (7,4)<br>[-11,8; 17,2]         |                                    |                                     | 0,7168 | nicht belegt           |
| Veränderung der emotionalen Rollenfunktion                  | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | -3,3 (5,3)<br>[-13,8; 7,1]         |                                    |                                     | 0,5292 | nicht belegt           |
| Veränderung des psychischen Wohlbefindens                   | 19 (100,0)/19   | 20 (100,0)/20  | 4,4 (4,1)<br>[-3,6; 12,4]          |                                    |                                     | 0,2806 | nicht belegt           |
| <b>Lebensqualität</b>                                       |   |  | <b>OR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>RR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> | <b>ARR (SE)</b><br><b>[95 %-KI]</b> |        |                        |
| Anteil mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit |   |  |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3               | 9 (47,4)/19   | 3 (15,0)/20  | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]           | 3,2 (0,8)<br>[1,0; 9,9]            | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0]       | 0,041  | beträchtlich           |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5               | 9 (47,4)/19   | 3 (15,0)/20  | 5,1 (0,8)<br>[1,1; 23,4]           | 3,2 (0,8)<br>[1,0; 9,9]            | -32,4 (14,0)<br>[-59,7; -5,0]       | 0,041  | beträchtlich           |
| Anteil mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen          |   |  |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3               | 8 (42,1)/19   | 3 (15,0)/20  | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]           | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0]            | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1]        | 0,082  | nicht belegt           |
| Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5               | 8 (42,1)/19   | 3 (15,0)/20  | 4,1 (0,8)<br>[0,9; 19,0]           | 2,8 (0,6)<br>[0,9; 9,0]            | -27,1 (13,9)<br>[-54,3; 0,1]        | 0,082  | nicht belegt           |

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

| Endpunkte  | Evolocumab<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Lipidapherese<br>n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup> | Effektmaß               |                         |                               | p-Wert | Ausmaß<br>Zusatznutzen    |
|--|---|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------|---------------------------|
| Nebenwirkungen   |   |  | OR (SE)<br>[95 %-KI]    | RR (SE)<br>[95 %-KI]    | ARR (SE)<br>[95 %-KI]         |        |                           |
| Gesamtrate UE  | 10 (52,6)/19  | 8 (40,0)/20  | 1,7 (0,7)<br>[0,5; 5,9] | 1,3 (0,4)<br>[0,7; 2,6] | -12,6 (15,8)<br>[-43,7; 18,4] | 0,527  | kein zusätzlicher Schaden |
| Gesamtrate SUE   | 0 (0,0)/19  | 2 (10,0)/20  | n.b.                    | n.b.                    | n.b.                          | n.b.   | nicht quantifizierbar     |
| UE, die zum Studienabbruch führten   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| UE, die zum Tod führten  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| UE von besonderem Interesse  |   |  |                         |                         |                               |        |                           |
| Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse  | 2 (10,5)/19   | 0 (0,0)/20   | n.b.                    | n.b.                    | n.b.                          | n.b.   | nicht quantifizierbar     |
| UE an Einstichstelle   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| Neurokognitive Ereignisse  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen   | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| Diabetesbezogene Ereignisse  | keine Ereignisse beobachtet                                   |  |                         |                         |                               |        | kein zusätzlicher Schaden |
| a: Anzahl Patienten mit Ereignis.<br>b: Prozentangaben händisch berechnet.<br>c: Anzahl Patienten im Studienarm.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quellen: (Amgen Inc. 2017b, Amgen Inc. 2017a) |   |  |                         |                         |                               |        |                           |

## Morbidität

### *Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6*

Studienziel der Evolocumab-Therapie von Patienten, die gemäß der Einschlusskriterien mindestens 3 Monate zuvor mit einer Lipidapherese behandelt wurden, war die Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6. In der APHERESE-Studie wurde ein LDL-C-Grenzwert von 100 mg/dl angesetzt, auf dessen Basis das Erreichen des Endpunktes bewertet wurde. Erreichte ein Patient in Woche 4 einen LDL-C-Wert unter 100 mg/dl, war nachfolgend keine Lipidapherese mehr erforderlich und der Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 wurde erreicht.

Im Evolocumab-Arm erreichten 84,2 % der Patienten und im Lipidapherese-Arm 10,0 % der Patienten den Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese. Die Vermeidung der Lipidapherese im Lipidapherese-Arm war vermutlich auf die inhärente Variabilität des LDL-C oder die Rebound-Kinetik bei der Behandlung der beiden betroffenen Patienten zurückzuführen, da Frequenz und Art der verwendeten Lipidapherese unverändert geblieben sind und sich daraus keine Erklärung für die Vermeidung der Lipidapherese ableiten lässt. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 48-fach höhere Chance, weitere Lipidapherese-Behandlungen zu vermeiden als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 48,0 (1,0) [7,1; 324,7]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,001).

Folglich war Evolocumab der Vergleichstherapie in Bezug auf den primären Studienendpunkt deutlich überlegen. Da die Evolocumab-Therapie zu gleichbleibend niedrigen LDL-C-Werten führte (siehe folgender Abschnitt zur Veränderung des LDL-C-Wertes), ist davon auszugehen, dass die Lipidapherese auch über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hinaus durch die Evolocumab-Therapie vermieden werden kann.

### *Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Woche 4*

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes wurde in Woche 4 unter Behandlung mit Evolocumab eine mittlere LDL-C-Senkung um 50,1 % erzielt. Im Lipidapherese-Arm kam es hingegen zu einer Erhöhung des LDL-C-Wertes, die im Mittel bei 2,6 % lag. Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Behandlungsarmen zeigte einen Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese und war statistisch signifikant (MWD (SE) [95 %-KI]: -52,7 (5,6) [-64,2; -41,3]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere absolute Veränderung des LDL-C-Wertes betrug -76,7 mg/dl für den Evolocumab-Arm und 4,3 mg/dl für den Lipidapherese-Arm (MWD (SE) [95 %-KI]: -81,0 (9,2) [-99,6; -62,3]; p-Wert < 0,0001). Folglich konnte nur im Evolocumab-Arm eine LDL-C-Senkung erreicht werden, wohingegen im Lipidapherese-Arm eine leichte Zunahme des LDL-C-Spiegels zu beobachten war.

Die Zunahme des LDL-C-Spiegels im Lipidapherese-Arm lässt sich dadurch erklären, dass die Blutentnahme zur Bestimmung der LDL-C-Serumkonzentration ca. 1 Tag vor der in Woche 4 fälligen Behandlung erfolgte. Da die letzte Lipidapherese somit mindestens 1 Woche zurücklag, kam es zu einem Wiederanstieg der LDL-C-Serumkonzentration (Rebound-Effekt) und dadurch zu einer Erhöhung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Messung zu Studienbeginn. Im Evolocumab-Arm konnte das LDL-C hingegen halbiert und nachhaltig auf niedrigem Niveau gehalten werden.

Zur Messung der potentiellen LDL-C-Zielwerterreichung wurden in Woche 4 zusätzliche Responderanalysen durchgeführt. Die erste Responderanalyse berechnete den Anteil an Patienten, die den LDL-C-Zielwert von  $< 100$  mg/dl erreichten. Der LDL-C-Zielwert von  $< 100$  mg/dl wird in den ESC/EAS-Leitlinien für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko empfohlen (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Unter Behandlung mit Evolocumab konnte bei 84,2 % der Patienten ein LDL-C-Wert von  $< 100$  mg/dl erreicht werden, während unter Durchführung einer Lipidapherese nur 5,3 % der Patienten diesen Schwellenwert unterschritten. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten gemäß OR eine 96-fach höhere Chance, ihren LDL-C-Wert auf unter 100 mg/dl herabzusetzen als Patienten, die sich regelmäßig einer Lipidapherese unterzogen (OR (SE) [95 %-KI]: 96,0 (1,2) [9,05; 1.018,0]). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese (p-Wert  $< 0,001$ ) spiegelte sich auch in den Effektschätzern RR und ARR wider.

Zusätzlich wurde auch eine Responderanalyse mit dem LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl durchgeführt. Dieser Zielwert ist gemäß ESC/EAS-Leitlinien für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko maßgeblich, die auch Bestandteil der APHERESE-Studienpopulation waren (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). 52,6 % der Patienten, die mit Evolocumab behandelt wurden, unterschritten den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl, während unter Durchführung einer Lipidapherese keiner der Patienten diesen Zielwert erreichte. Aufgrund der fehlenden Ereigniszahlen im Lipidapherese-Arm ließen sich die Effektschätzer OR und RR nicht berechnen. Die ARR zeigte jedoch einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p-Wert  $< 0,001$ ).

Weiterhin zeigte sich im Evolocumab-Arm, dass 89,5 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 30 % und 52,6 % der Patienten eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 % erzielten. Unter Durchführung einer Lipidapherese erreichte hingegen keiner der Patienten eine LDL-C-Senkung um 30 % oder höher. Folglich ließen sich die Effektschätzer OR und RR aufgrund dieser fehlenden Ereigniszahlen im Lipidapherese-Arm wiederum nicht berechnen. Allerdings zeigte die ARR abermals einen deutlichen Vorteil für Evolocumab (Reduktion  $\geq 30$  %: ARR (SE) [95 %-KI]: -89,5 (7,0) [-100,0; -75,7]; Reduktion  $\geq 50$  % ARR (SE) [95 %-KI]: -52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für beide Responderanalysen statistisch signifikant (p-Wert jeweils  $< 0,001$ ).

### Gesamtschau Morbidität

Evolocumab senkte das LDL-C stärker und nachhaltiger als die Lipidapherese und es konnte für die überwiegende Mehrheit der Patienten eine Lipidapherese in Woche 5 und 6 vermieden werden. Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, das im Vergleich zu medikamentösen Therapien, deren Gabe oral oder subkutan erfolgen kann und somit wenig Zeit beansprucht, um ein zeitintensives Verfahren mit invasivem Charakter (Rosada et al. 2016). Die Entnahme des Blutes mittels Punktion oder über einen Shunt kann schmerzhaft sein und an der entsprechenden Stelle zu weiteren Komplikationen (wie z.B. Infektionen und/oder Schmerzen) führen (Heyse et al. 1982, Hovland et al. 2011, Klose et al. 2014). Des Weiteren können durch die Lipidapherese Nebenwirkungen wie Frieren, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Schmerzen an der Punktionsstelle, Müdigkeit, Ödeme, Schwindel und Gerinnungsstörungen auftreten (Hudgins et al. 2002, Hovland et al. 2011, Klose et al. 2014). Entsprechend wird die Lipidapherese von den Patienten als unkomfortabel und zeitraubend beschrieben (Reiner 2015). Die allgemeine Lebensgestaltung der Patienten wird durch die aufgeführten Eigenschaften der Lipidapherese stark eingeschränkt, so dass die Lebensqualität erheblich darunter leidet (Rosada et al. 2016). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Vermeidung der Lipidapherese als absolut patientenrelevant einzustufen. Basierend auf der Senkung der LDL-C-Werte in Woche 4 und der Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 kann für die Nutzendimension Morbidität ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Lebensqualität**

#### ***Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2***

Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36 v2 erhoben. Es lagen für alle Studienteilnehmer auswertbare Fragebögen vor. Die Analyse erfolgte auf Ebene der körperlichen und psychischen Summenscores (Physical Component Summary, PCS und Mental Component Summary, MCS) sowie der dazugehörigen Subdimensionen. Dabei spiegelt ein positiver Wert eine Verbesserung und ein negativer Wert eine Verschlechterung des Gesundheitszustands wider.

Für die Veränderung der PCS zeigte sich nach 6 Wochen eine Verbesserung um 1,8 Punkte unter Evolocumab und eine Verschlechterung um 2,0 Punkte in der Lipidapherese-Gruppe (MWD (SE) [95 %-KI]: 3,8 (1,4) [1,0; 6,6]; p-Wert = 0,0083). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Dieser Vorteil von Evolocumab zeigte sich auch in den dichotomisierten Auswertungen zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Veränderung der PCS. Hierfür wurden die Anteile an Patienten untersucht, für die eine Verbesserung der PCS in Höhe von  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkten vorlag. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 11-fach höhere Chance, ihre körperliche Gesundheit um mindestens 3 Punkte zu verbessern als Patienten, die mit einer Lipidapherese behandelt wurden (OR (SE) [95 %-KI]: 11,1 (1,1) [1,2; 101,7]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,020).

Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der PCS um  $\geq 5$  Punkte betrug unter der Evolocumab-Behandlung 26,3 %, während unter der Lipidapherese-Behandlung keiner der Patienten diese Verbesserung erreichte.

Dieses Ergebnis spricht für eine Überlegenheit von Evolocumab im Hinblick auf eine bessere körperliche Gesundheit und damit für eine höhere Lebensqualität der Patienten, die mit Evolocumab anstelle einer Lipidapherese behandelt werden.

Bei näherer Betrachtung der Subdimensionen der PCS konnte Evolocumab das Empfinden der Patienten bezüglich ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit (MWD (SE) [95 %-KI]: 5,3 (2,3) [0,7; 9,9]; p-Wert = 0,0233) und ihrer körperlichen Schmerzen (MWD (SE) [95 %-KI]: 12,9 (6,1) [1,0; 24,9]; p-Wert = 0,0335) verbessern. Diese Unterschiede waren beide statistisch signifikant.

Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte betrug unter Evolocumab 47,4 % und unter Lipidapherese 15,0 %. Die Anzahl an Patienten, die im Evolocumab- und im Lipidapherese-Arm eine Verbesserung um  $\geq 3$  und um  $\geq 5$  Punkte erfuhr, war für beide Responderanalysen jeweils gleich. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 5-fach höhere Chance, ihre körperliche Funktionsfähigkeit um mindestens 5 Punkte zu verbessern als Patienten unter einer Lipidapherese-Behandlung (OR (SE) [95 %-KI]: 5,1 (0,8) [1,1; 23,4]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,041) und weist auf eine klare Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter einer Evolocumab-Therapie hin. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Schmerzen um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 5$  Punkte betrug im Evolocumab-Arm 42,1 % und im Lipidapherese-Arm 15,0 %. In beide Analysen ging die gleiche Anzahl an Patienten ein. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war mit einem p-Wert von 0,082 jedoch statistisch nicht signifikant (OR (SE) [95 %-KI]: 4,1 (0,8) [0,9; 19,0]).

Dies ist vermutlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, die in die Responderanalysen der Subdimension körperliche Schmerzen einging. Die Ergebnisse zur Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit legen den Schluss nahe, dass sich bei einer höheren Fallzahl auch für die körperlichen Schmerzen vermutlich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Evolocumab-Therapie ergeben hätte.

Bei näherer Betrachtung der Subdimensionen der PCS konnte Evolocumab das Empfinden über die körperliche Funktionsfähigkeit (MWD (SE) [95 %-KI]: 5,3 (2,3) [0,7; 9,9]; p-Wert = 0,0233) und die körperlichen Schmerzen (MWD (SE) [95 %-KI]: 12,9 (6,1) [1,0; 24,9]; p-Wert = 0,0335) signifikant verbessern. Der Anteil von Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  betrug unter Evolocumab 47,4 % und unter Lipidapherese 15,0 %. Patienten, die Evolocumab verabreicht bekamen, hatten auf Basis des OR eine 5-fach höhere Chance, ihre körperliche Funktionsfähigkeit um mindestens 5 Punkte zu verbessern als Patienten unter Lipidapherese (OR (SE) [95 %-KI]: 5,1 (0,8) [1,1; 23,4]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,041). Damit geht zweifelsfrei eine Verbesserung der Lebensqualität einher.

Im Hinblick auf körperliche Schmerzen wiesen 42,1 % der Patienten im Evolocumab-Arm und 15,0 % der Patienten im Lipidapherese-Arm eine Verbesserung der körperlichen Schmerzen um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war mit einem p-Wert von 0,082 statistisch nicht signifikant (OR (SE) [95 %-KI]: 4,1 (0,8) [0,9; 19,0]).

Dieses Ergebnis wurde auf die geringe Fallzahl zurückgeführt. Die signifikanten Ergebnisse zur Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit legen den Schluss nahe, dass sich bei einer höheren Fallzahl auch für die Verbesserung der körperlichen Schmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Responderanalysen zur Beurteilung der klinischen Relevanz für den Evolocumab-Arm ergeben würde.

Bezüglich der Veränderung der MCS traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (MWD (SE) [95 %-KI]: 0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]; p-Wert = 0,9231). Dies bestätigte sich auch nach Analyse der Subdimensionen der MCS. Aufgrund fehlender signifikanter Behandlungsunterschiede der MCS und ihrer Subdimensionen, wurde auf die Auswertung der klinischen Relevanz der gemessenen Veränderung der MCS um  $\geq 3$  oder  $\geq 5$  Punkte verzichtet. Insgesamt kann von einer Gleichwertigkeit der Therapien in Bezug auf die psychische Gesundheit ausgegangen werden.

### Gesamtschau Lebensqualität

Für die Nutzendimension Lebensqualität zeigte sich in der Gesamtschau eine Verbesserung der körperlichen Gesundheit durch eine Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese. Diese war statistisch signifikant und auf Basis der Responderanalysen auch als klinisch relevant einzustufen. Die Patienten profitierten durch die Evolocumab-Therapie, insbesondere durch Verbesserungen ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit und ihrer körperlichen Schmerzen. Hiermit geht zweifelsfrei eine Verbesserung der Lebensqualität insgesamt einher. Daher wird für die Nutzendimension Lebensqualität ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Nebenwirkungen**

Aufgrund der kurzen Studiendauer wurden erwartungsgemäß insgesamt nur wenige UE verzeichnet. In der Zielpopulation wurde unter Behandlung mit Evolocumab bei 10 Patienten (52,6 %) und unter Durchführung einer Lipidapherese bei 8 Patienten (40,0 %) mindestens ein UE dokumentiert (OR (SE) [95 %-KI]: 1,7 (0,7) [0,5; 5,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,527).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei zwei Patienten (10,0 %) im Lipidapherese-Arm auf. Bei den SUE handelte es sich um eine myokardiale Ischämie (Grad 3) und einen Atemstillstand (Grad 4; Patient hörte infolge eines Sturzes kurzzeitig auf zu atmen). Laut Einschätzung der Prüfarzte stand keines der SUE in einem kausalen Zusammenhang mit der Lipidapherese als Behandlungsform oder mit der Studiendurchführung. Der Evolocumab-Arm hatte keine SUE zu verzeichnen.

Die Evolocumab-Behandlung ging in 10,5 % der Fälle mit einer Hypersensitivitätsreaktion einher. Da unter Durchführung einer Lipidapherese kein körperfremdes Protein injiziert wurde, waren erwartungsgemäß keine Vorfälle zu verzeichnen.

Es wurden keine UE beobachtet, die zu Reaktionen an der Einstichstelle, zu neurokognitiven Beeinträchtigungen, zu Transaminaseerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen, zu diabetesbezogenen Vorfällen, zum Studienabbruch oder gar zum Tod führten.

#### Gesamtschau Nebenwirkungen

Es bestehen **keine Hinweise** auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Fallzahlen lassen die Ergebnisse insgesamt auf ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit von Evolocumab schließen.

#### **Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Auf Basis der Daten aus der APHERESE-Studie liegt für Evolocumab gegenüber der Lipidapherese insgesamt ein **Anhaltspunkt** 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 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>   | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|---|---------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind | 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 zusätzlich verfügbarer Evidenz vorgenommen, da mit der Studie APHERESE 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

---

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

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

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

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

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 4-84: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie  | Studiendokumente  | Registereinträge  | Publikationen |
|---|---|---|---------------|
| APHERESE<br>(20140316;<br>NCT02585895)                    | Studienprotokoll<br>(Amgen Inc. 2015)<br>Studienbericht (Amgen<br>Inc. 2017b)<br>Statistischer Analyseplan<br>(Amgen Inc. 2016)<br>Nachberechnungen<br>(Amgen Inc. 2017a) | ClinicalTrials.gov<br>(ClinicalTrials.gov 2018)<br>EU-CTR (EU Clinical<br>Trials Register 2018)<br>WHO ICTRP (WHO<br>ICTRP 2018)<br>PharmNet.Bund<br>(PharmNet.Bund 2018) | Keine         |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |   |               |

#### 4.7 Referenzliste

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

1. 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 Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
4. Amgen Inc. 2015. A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment Amgen Protocol Number 20140316.
5. Amgen Inc. 2016. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment (SAP APHERESE).
6. Amgen Inc. 2017a. Nachberechnungen zur Studie 20140316 (APHERESE).

7. Amgen Inc. 2017b. Clinical Study Report: 20140316 A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment (APHERESE).
8. 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.
9. 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.
10. Bell D.A., Hooper A.J., et al. 2012. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 8: 651-659.
11. Benn M., Watts G.F., et al. 2012. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 97(11): 3956-3964.
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. 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).
14. Catapano A.L., Graham I., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal* 37(39): 2999-3058.
15. 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.
16. ClinicalTrials.gov. 2018. Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment - NCT0258595. Zugriff: 01.03.2018. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585895>
17. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis.
18. Dorman P., Slattery J., et al. 1998. Qualitative Comparison of the Reliability of Health Status Assessments With the EuroQol and SF-36 Questionnaires After Stroke. *Stroke* 29(1): 63-68.
19. Ellert U. & Kurth B.M. 2013. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56(5-6): 643-649.
20. Ertl J., Parhofer K.G., et al. 2016. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. *CardioVasc* 16: 51-56.
21. EU Clinical Trials Register. 2018. A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment-EudraCT: 2015-001343-37.

22. European Medicines Agency. 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders.
23. 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*.
24. 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.
25. Garster N.C., Palta M., et al. 2009. Measuring health-related quality of life in population-based studies of coronary heart disease: comparing six generic indexes and a disease-specific proxy score. *Qual Life Res* 18(9): 1239-1247.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-011. (Stand: 07/2015).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Verfahrensordnung.
28. Goldberg A.C., Hopkins P.N., et al. 2011. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 5(3 Suppl): S1-8.
29. Grady K.L., Lee R., et al. 2011. Improvements in health-related quality of life before and after isolated cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 91(3): 777-783.
30. Graesdal A., Bogsrud M.P., et al. 2012. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 6(4): 331-339.
31. 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.
32. Heyse S.P., Renault P.R., et al. 1982. National center for health care technology assessment of therapeutic apheresis for rheumatoid arthritis, 1981. *Journal of Clinical Apheresis* 1(1): 50-54.
33. Hopkins P.N. 2010. Defining the challenges of familial hypercholesterolemia screening: introduction. *J Clin Lipidol* 4(5): 342-345.
34. Hopkins P.N., Toth P.P., et al. 2011. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 5(3 Suppl): S9-17.
35. Horton J.D., Cohen J.C., et al. 2009. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 50 Suppl: S172-177.
36. Hovland A., Hardersen R., et al. 2011. Patient tolerance regarding different low-density lipoprotein apheresis columns: frequent minor side effects and high patient satisfaction. *J Clin Lipidol* 5(1): 45-49.
37. Hudgins L.C., Gordon B.R., et al. 2002. LDL Apheresis: an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drug Rev* 20(4): 271-280.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0.
39. Julius U. 2016. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection. *Med Devices (Auckl)* 9: 349-360.

40. Klose G., Laufs U., et al. 2014. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111(31-32): 523-529.
41. 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*.
42. Lappegard K.T., Enebakk T., et al. 2016. Transition from LDL apheresis to evolocumab in heterozygous FH is equally effective in lowering LDL, without lowering HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 251: 119-123.
43. 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*
44. Lim D.S., Reynolds M.R., et al. 2014. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol* 64(2): 182-192.
45. Moriarty P.M. 2006a. LDL-apheresis therapy: current therapeutic practice and potential future use. *Future Lipidology* 1(3): 299-308.
46. Moriarty P.M. 2006b. LDL-apheresis Therapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 8: 282-288.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., et al. 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 34(45): 3478-3490a.
52. PharmNet.Bund. 2018. 2015-001343-37 A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment.
53. 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.
54. 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.

55. Reiner Z. 2015. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 12(10): 565-575.
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. Rosada A., Kassner U., et al. 2016. Quality of life in patients treated with lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol* 10(2): 323-329 e326.
58. 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.
59. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376(18): 1713-1722.
60. 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
61. Schmid T. & Michailov G. 2015a. Apheresis Treatment In German Patients With Severe Hypercholesterolemia - A Psychodrama Market Research (Poster). Milan, Italy.
62. Schmid T. & Michailov G. 2015b. Apheresis Treatment In German Patients With Severe Hypercholesterolemia - A Psychodrama Market Research (Konferenz-Abstrakt). *Value Health* 18(7): A399.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Thompson G.R. 2008. Recommendations for the use of LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 198(2): 247-255.
67. Ware J.K., M.; Björner J.; Turner-Bowker, D.; Gandek, B.; Marnish, M. 2007. Determining important differences in scores. *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey.* In: (editors). Lincoln: QualityMetric Incorporated: 125-133
68. Watts G. & Hamilton S. 2009. LDL apheresis for familial hypercholesterolemia: value, indications and demand. *Clinical Lipidology* 4(2): 129-131.
69. WHO ICTRP. 2018. Trial Assessing Evolocumab(AMG145) Compared to LDL-C Apheresis in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment APHERESE - NCT02585895.
70. 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.
71. 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.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1980 to 2010 week 50   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Meglitinide/   | 848             |
| 2                      | Nateglinide/   | 1686            |
| 3                      | Repaglinide/   | 2118            |
| 4                      | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.  | 1069            |
| 5                      | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.   | 32              |
| 6                      | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn.   | 2854            |
| 7                      | or/1-6   | 3467            |
| 8                      | Diabetes mellitus/   | 224164          |
| 9                      | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/   | 91081           |
| 10                     | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 379777          |
| 11                     | or/8-10  | 454517          |
| 12                     | (random* or double-blind*).tw.   | 650136          |
| 13                     | placebo*.mp.   | 243550          |
| 14                     | or/12-13   | 773621          |
| 15                     | and/7,11,14  | 719             |

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2018 (Cochrane) |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 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  | <b>70</b>       |

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity<br>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [Quelle <sup>2</sup> ] |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 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       | <b>124</b> |
| Quelle <sup>1</sup> : (Wong et al. 2006) |                                 |            |
| Quelle <sup>2</sup> : (Lefebvre 2008)    |                                 |            |

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 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       | <b>247</b> |
| Quelle <sup>1</sup> : (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:

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010  |
| <b>Suchstrategie</b>   | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| <b>Treffer</b>         | 23  |

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

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018  |
| <b>Suchstrategie</b>   | EVOLOCUMAB OR AMG145 OR AMG-145 OR (AMG AND 145) OR REPATHA [Search Term]   |
| <b>Treffer</b>         | 54  |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018  |
| <b>Suchstrategie</b>   | EVOLOCUMAB OR AMG145 OR AMG-145 OR "AMG 145" OR REPATHA [Search Term]   |
| <b>Treffer</b>         | 31  |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | International Clinical Trials Registry Platform (WHO)   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018  |
| <b>Suchstrategie</b>   | EVOLOCUMAB OR AMG145 OR AMG-145 OR AMG 145 OR REPATHA [Search Term]                                     |
| <b>Treffer</b>         | 72  |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Studienregister</b> | Klinische Prüfungen PharmNet.Bund  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>      |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.03.2018   |
| <b>Suchstrategie 1</b> | EVOLOCUMAB [Textfelder] ODER AMG145 [Textfelder] ODER AMG-145 [Textfelder] ODER AMG 145[Textfelder] ODER REPATHA [Textfelder]                                    |
| <b>Treffer Suche 1</b> | 15   |
| <b>Suchstrategie 2</b> | EVOLOCUMAB [Title] ODER AMG145 [Title] ODER AMG-145 [Title] ODER AMG 145[Title] ODER REPATHA [Title]   |
| <b>Treffer Suche 2</b> | 15   |
| <b>Suchstrategie 3</b> | EVOLOCUMAB [Active substance] ODER AMG145 [Active substance] ODER AMG-145 [Active substance] ODER AMG 145[Active substance] ODER REPATHA [Active substance]      |
| <b>Treffer Suche 3</b> | 15   |
| <b>Suchstrategie 4</b> | 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] |
| <b>Treffer Suche 4</b> | 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. 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  | Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. The New England journal of medicine. 2017;376(18):1713-1722.            | andere Population       |

|        |   |                           |
|--------|---|---------------------------|
| 8      | 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. <i>Journal of lipid research</i> . 2016;57(6):1086-1096.   | andere Population         |
| 9      | McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. <i>Journal of managed care &amp; specialty pharmacy</i> . 2016;22(6):641-653q.  | anderer Publikationstyp   |
| 10     | Westphal K. [First PCSK9 inhibitor]. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> . 2016;158(12):74.   | andere Population         |
| 11     | 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. <i>European heart journal</i> . 2014;35(33):2249-2259. | andere Population         |
| 12     | 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. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2014;63(13):1278-1288.  | andere Population         |
| 13     | 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. <i>European Journal of Internal Medicine</i> . 2016;34:54-57.  | andere Population         |
| Embase |   |                           |
| 14     | 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. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> . 2017;11(3):674-681.  | andere Vergleichstherapie |
| 15     | 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. <i>Oncotarget</i> . 2017;8(18):30455-30463.   | andere Population         |
| 16     | Wong ND. Evolution of PCSK9 mab therapy for dyslipidemia. <i>Cardiology (Switzerland)</i> . 2016;134:81.  | anderer Publikationstyp   |
| 17     | 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         |
| 18     | 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         |

|    |   |                         |
|----|---|-------------------------|
| 19 | 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 |
| 20 | 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 |
| 21 | 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 |
| 22 | 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 |
| 23 | 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.  | andere Population       |
| 24 | 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.  | andere Population       |
| 25 | 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.   | andere Population       |
| 26 | 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.  | andere Population       |
| 27 | 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 |

#### **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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662569</a>   | Population      |
| 2                          | Amgen. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739984</a>  | Population      |
| 3                          | Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Japanese Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652703</a>  | Population      |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133522</a> | Population      |
| 5                          | Amgen. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Chart Review of Repatha® in Subjects With Hyperlipidaemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770131</a>   | Population      |
| 6                          | Amgen. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516879</a>   | 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)). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729025</a>                            | Population      |
| 8                          | Amgen. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Effects on Lipoprotein Metabolism From PCSK9 Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189837</a>  | Population      |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275156</a>   | Population      |
| 10                         | Amgen. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovasUlar Risk Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634</a>   | Population      |

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 11  | Amgen. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304484</a>  | Population      |
| 12  | Amgen. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Fourier Open-label Extension Study in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080935</a>  | Studientyp      |
| 13  | Amgen. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764633</a>  | Population      |
| 14  | Amgen. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867813</a>  | Population      |
| 15  | Amgen. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: GLObal Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intravascular Ultrasound. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422</a>   | Population      |
| 16  | Amgen. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375764</a>  | Population      |
| 17  | Amgen. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905</a>   | Population      |
| 18  | Amgen. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424</a>   | Population      |
| 19  | Amgen. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763866</a>  | Population      |
| 20  | Amgen. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab in Japan.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808403</a>  | Population      |
| 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.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827</a>                                  | 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.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375777</a> | Population      |
| 23  | Amgen. 2017 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439880</a>   | Population      |
| 24  | Amgen. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial-2.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918</a>   | 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).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624869</a> | Population      |
| 26  | Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763918</a>  | 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.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375751</a>  | Population      |
| 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.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433755</a>   | Population      |
| 29  | Amgen. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Repatha in Indian Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403374</a>  | Studientyp      |
| 30  | Amgen. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability & Efficacy on LDL-C of Evolocumab in Subjects With HIV & Hyperlipidemia/Mixed Dyslipidemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833844">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833844</a>   | Population      |
| 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.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328</a>   | Population      |
| 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.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319</a>  | Population      |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497</a>  | Population      |
| 34  | Amgen. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906124</a>   | Population      |
| 35  | Amgen. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic LDL Disorders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392559</a>   | Population      |
| 36  | Amgen. 2017 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624142</a>   | Population      |
| 37  | Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588496</a>  | Population      |
| 38  | Amgen Data Monitoring Committee (2017 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-4. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634580</a>  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604</a>  | Population         |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380730</a>        | Population         |
| 41  | Columbia University Amgen. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331666</a>  | Population         |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193047</a>   | Intervention       |
| 43  | GWT-TUD G. 2017 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Prospective German Very High Cardiovascular Risk Patients Dyslipidemia Treatment Indication Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110432</a>  | Studientyp         |
| 44  | Hospital General Universitario Gregorio Maranon. 2018 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429998</a>  | Studientyp         |
| 45  | Inova Health Care Services. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247972</a>   | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258281</a>                 | Vergleichstherapie |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948777</a> | Studientyp         |
| 48  | Regeneron P. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175367</a>   | Intervention       |
| 49  | Rigshospitalet D. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941016</a>  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060577</a>                               | 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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287609</a>                           | Vergleichstherapie |
| 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096288</a>  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417388</a>  | Population         |
| <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'. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39</a>               | Population         |
| 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83</a>   | 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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29</a>  | 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 .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20</a> | 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29</a> | 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30</a>   | 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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023448</a>   | Studientyp         |
| 61  | Iwate Medical University. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Effects of Evolocumab on carotid plaque. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028178">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028178</a>   | Vergleichstherapie |
| 62  | 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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022603</a>                                     | Studientyp         |

| Nr.  | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|--|--|-----------------|
| 63   | 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.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022604">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022604</a> | Studientyp      |
| 64   | Nihon University school of medicine. 2018 Jan 9. WHO ICTRP: Efficacy and safety of PCSK9 inhibitor for dyslipidemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023483</a>  | 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).<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018818">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018818</a>      | 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.<br/>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br/><i>Clinical Trials.GOV: Last update posted</i><br/><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br/><i>International Clincial Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i><br/><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 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APHERESE

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| 2b                 | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p>Bei der Studie APHERESE handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie. In parallelen Gruppen wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab (140 mg q2w s.c.) im Vergleich zur Lipidapherese (q.w. oder q2w), in Kombination mit einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren, untersucht. Diese Patienten mussten in den 3 Mo. vor Studienbeginn regelmäßig eine Lipidapherese erhalten haben.</p> <p>Primäres Studienziel war die Evaluierung der Wirksamkeit von Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese bezüglich der Vermeidung des weiteren Lipidapheresebedarfs zu Wo. 5 oder 6, durch die Senkung des LDL-C-Wertes auf unter 100 mg/dl.</p> <p>Sekundäres Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese in Bezug auf den prozentualen Unterschied von Studienbeginn zu Wo. 4 anhand folgender Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• Nicht-HDL-C</li> <li>• Verhältnis Gesamtcholesterin/HDL-C</li> </ul> <p><b>Primäre Hypothese:</b></p> <p>Die Behandlung von Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie mit Evolocumab führt zu einer verringerten Lipidapheresebedürftigkeit als es bei der alleinigen Behandlung mit einer regelmäßigen Lipidapherese der Fall wäre.</p> |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| 3                  | Studiendesign   |   |
| 3a                 | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p><b>Allokation:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> Offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 6 Wo. aktivkontrolliert, 20 Wo. einarmig</p> <p><b>Design:</b> Zweiarmlig, parallel, aktivkontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> Multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> IIIb</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab eine Anpassung des statistischen Analyseplans. SAP Version 2.0 (12. Januar 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Rosuvastatin 10 mg als hochdosierte Statintherapie</li> </ul>  |
| 4                 | Probanden / Patienten   |   |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme</li> <li>• Männliche oder weibliche Patienten <math>\geq 18</math> J.</li> <li>• Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ erhielten in einem Zeitraum von mind. 3 Mo. vor Lipidscreening regelmäßig Lipidapherese zur LDL-C Reduktion,</li> <li>○ mit Behandlungsziel LDL-C Reduktion auf <math>&lt; 100</math> mg/dl,</li> <li>○ erhielten regelmäßig innerhalb der letzten Wochen (<math>\geq 4</math> Wo.) vor Lipid-Screening wöchentlich oder zweiwöchentlich Lipidapherese ohne Veränderung des Lipidapheresetyps</li> </ul> </li> <li>• Patienten, die eine lipidsenkende pharmakologische Begleittherapie mit u.a. hochdosierten Statinen erhielten, es sei denn, die Patienten wiesen eine Statinunverträglichkeit auf, die durch folgende Kriterien definiert war: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erfolgreiche Therapie mit mindestens zwei Statinen mit Auftreten von Nebenwirkungen wie Myopathien, Myositis oder Rhabdomyolyse</li> <li>○ Verschwinden oder Verbesserung der Symptome bei Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Statinbehandlung</li> </ul> </li> <li>• Unveränderter Behandlungsstatus in den 4 Wo. vor LDL-Screening</li> <li>• LDL-C-Konzentration: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vor Lipidapherese <math>\geq 100</math> mg/dl</li> <li>○ <math>\leq 190</math> mg/dl zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>○ Proben wurden <math>7 \pm 1</math> Tage nach der letzten wöchentlichen Lipidapherese oder <math>14 \pm 2</math> Tage nach der letzten zweiwöchentlichen Lipidapherese gesammelt</li> </ul> </li> <li>• Konzentration der Triglyzeride im Nüchternblut zum Zeitpunkt des Screenings <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq 400</math> mg/dl</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte homozygote familiäre Hypercholesterinämie</li> <li>• Auslassen einer Lipidapherese ist nach Meinung des Prüfarztes medizinisch kontraindiziert oder unange-messen</li> <li>• Myokardinfarkt, instabile Angina, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass oder Schlag-anfall innerhalb von 3 Mo. vor Randomisierung</li> <li>• Bekannte aktive Infektion oder größere häma-tologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Dysfunktion (Ausnahme: Diabetes) oder Behandlung mit einer renalen Ersatztherapie</li> <li>• Unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer Blutdruck <math>&gt; 180</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 110</math> mmHg</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Cholesterylester-Transferprotein-Inhibitoren wie Anacetrapib, Dalcetrapib oder Evacetrapib in den 12 Mo. vor LDL-C-Screening oder Mipomersen oder Lomitapid in den 5 Mo. vor dem LDL-C-Screening</li> <li>• Erhalt einer Therapie mit humanem anti-PCSK9 Antikörper (z.B. Evolocumab) &lt; 12 Wo. vor Lipid-Screening oder generell Erhalt einer Therapie zur Inhibierung von PCSK9</li> <li>• Aktuelle Behandlung mit einem anderen investigativen Arzneimittel in einer anderen Arzneimittelstudie oder Behandlung im Rahmen einer Arzneimittelstudie in den 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>• Weibliche Studienteilnehmer die (1) keine akzeptierten Verhütungsmethoden <math>\geq</math> 1 Mo. vor Screening benutzten oder (2) nicht einwilligten, dass ihr Partner akzeptierte und effektive Verhütungsmethoden während des Behandlungszeitraumes mit Evolocumab und weitere 15 Wo. nach Behandlung verwendet, es sei denn, die weibliche Studienteilnehmerin war sterilisiert oder postmenopausal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weibliche Patienten wurden als potenziell fruchtbar betrachtet, wenn sie nicht sterilisiert (durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Salpingektomie) oder postmenopausal waren, was wie folgt definiert wurde: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Alter <math>\geq</math> 55 J. und <math>\geq</math> 12 Mo. mit spontaner oder kontinuierlicher Amenorrhö</li> <li>b. Alter &lt; 55 J. aber ohne spontane Menstruation seit <math>\geq</math> 2 J.</li> <li>c. Alter &lt; 55 J. und spontane Menstruation im letzten Jahr, aber aktuell amenorrhöisch und mit Follikel-stimulierenden Hormon (FSH) Level &gt; 40 IU/l oder Estradiollevel &lt; 5 ng/dl oder nach Definition „postmenopausaler Bereich“ nach Laborstandard</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>• Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder planen, innerhalb von 15 Wo. nach Studienbehandlung schwanger zu werden</li> <li>• Malignität (außer Nicht-Melanom-Hautkrebs, zervikales in-situ Karzinom, duktales Karzinom in situ oder Prostatakrebs ersten Grades) innerhalb des letzten Jahres vor Screening</li> <li>• Unzuverlässigkeit, Unfähigkeit oder Widerwillen dem Studienprotokoll nach Einschätzung des Prüfarztes zu folgen (z.B. aufgrund von Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder aufgrund von Psychosen)</li> <li>• Patienten mit bestehender Erkrankung/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</li> </ul> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Internationale, multizentrische Studie mit 15 Studienzentren in 8 Ländern   |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Gesamt-Studiendauer: 26 Wo. (6 + 20 Wo.)</p> <p><b>Primäre Phase</b></p> <p><u>Dauer:</u> 6 Wo. (von Therapiewoche 1 bis 6)</p> <p><b>a) Evolocumab (140 mg q2w s.c.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Applikation mittels Fertipen</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwender der Selbstinjektion erhalten zusätzliche Trainings zu Beginn der Studie</li> </ul> <p><b>b) Lipidapherese (q.w. oder q2w)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung Lipidapherese (q.w. oder q2w) entsprechend der 4 Wo. vor Lipid-Screening</li> </ul> <p>Es wird ab Wo. 5 oder 6 keine Lipidapherese durchgeführt, es sei denn der LDL-C Wert liegt bei <math>\geq 100</math> mg/dl zu Wo. 4 oder Wo. 22 oder der LDL-C Wert liegt zu irgendeinem Zeitpunkt nach Wo. 6 bei <math>&gt; 130</math> mg/dl.</p> <p><b><u>Postprimäre Phase</u></b></p> <p><u>Dauer:</u> 20 Wo. (von Therapiewoche 6 bis 26)</p> <p><b>Evolocumab (140 mg q2w s.c.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Applikation als Injektion mittels Fertipen (9 Verabreichungen insgesamt, die letzte Verabreichung in Wo. 22)</li> </ul> <p><b><u>Studienende</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die finalen Daten zur Wirksamkeit wurden in Wo. 24 erhoben.</li> <li>• In Wo. 24 konnten die Studienteilnehmer erneut eine Lipidapherese erhalten.</li> <li>• Die Studie endete in Wo. 26 mit einer Sicherheitsnachuntersuchung entweder durch eine direkte Visite am Studienort oder durch ein Telefonat.</li> </ul>  |
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |   |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der Werte zu Wo. 4 im Vergleich zu Studienbeginn bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LDL-C-Wert</li> <li>○ Nicht-HDL-C-Wert</li> <li>○ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung der Lipidapherese am Ende der Therapie mit Evolocumab, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 23 und Wo. 24</li> <li>• Unterschied der Werte in Wo. 6 im Vergleich zu Studienbeginn bezüglich der SF-36 MCS-Messung</li> <li>• Unterschied in Wo. 24 im Vergleich zu Wo. 6 bezüglich der SF-36 MCS-Messung</li> <li>• Veränderung der folgenden Werte von Studienbeginn bis zu Wo. 4: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LDL-C</li> <li>○ Nicht-HDL-C</li> <li>○ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis</li> <li>○ Lipoprotein a</li> <li>○ HDL-C</li> <li>○ Triglyzeride</li> <li>○ Gesamtcholesterin</li> </ul> </li> <li>• Erreichen einer Reduktion der LDL-C-Werte um 30 % zu jedem planmäßigen Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn</li> <li>• Erreichen einer Reduktion der LDL-C-Werte um 50 % zu jedem planmäßigen Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn</li> </ul> |

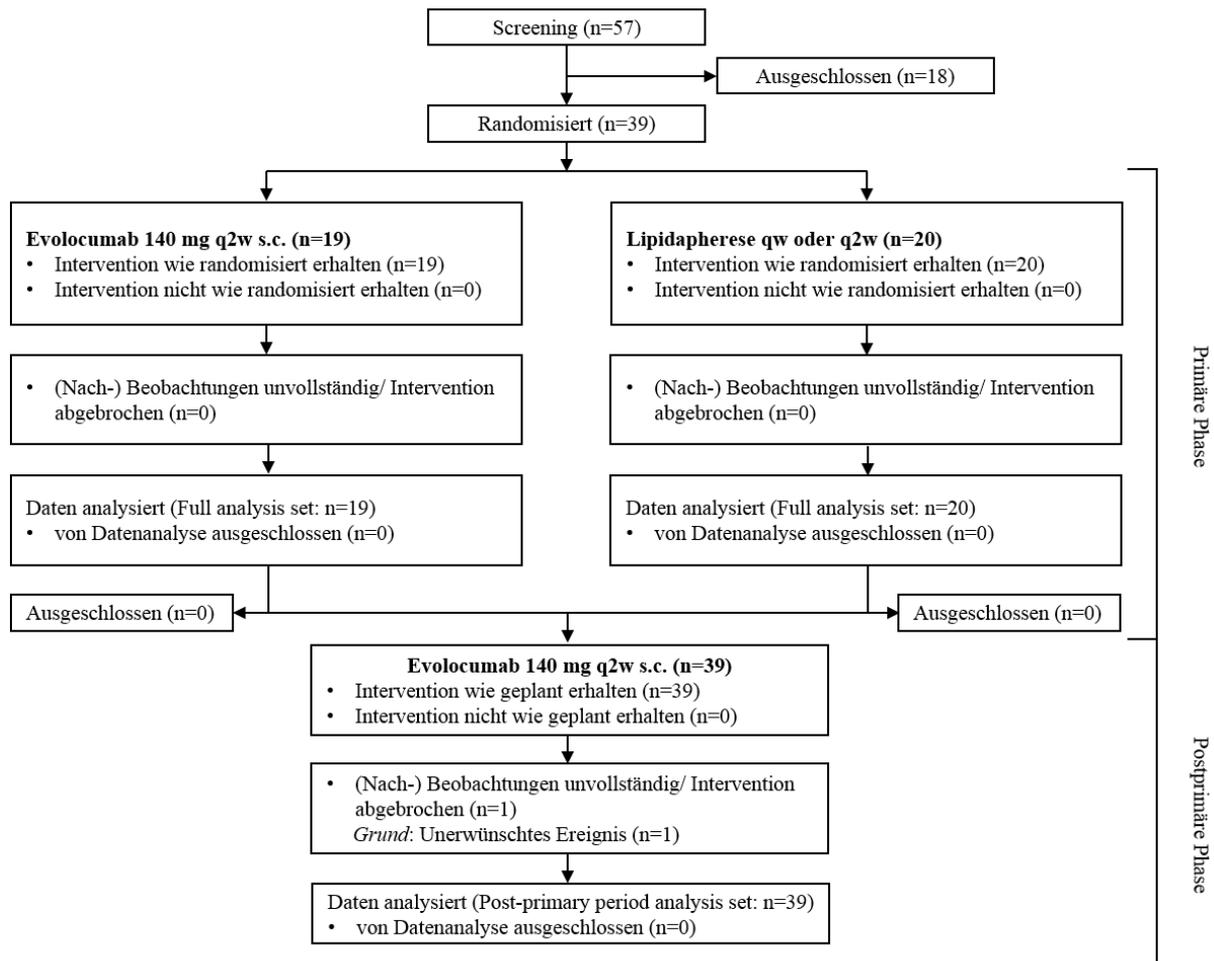
| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <b>Sicherheitsendpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz behandlungsbedingter UE</li> </ul>   |
| 6b                | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | Keine Änderung der Zielkriterien.  |
| 7                 | Fallzahl  |  |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Anzahl der Teilnehmer, die für die Studie benötigt wurde, wurde auf mindestens 40 Patienten geschätzt.</li> <li>Der prozentuale Anteil an Patienten, die zur Fortführung der Lipidapherese randomisiert wurden und die den primären Endpunkt erreichten, basierte auf einer Reduktion der LDL-C-Werte im Vergleich zu Studienbeginn um 0 %, unter der Annahme einer Gleichverteilung von 100 bis 190 mg/dl.</li> <li>Für die Evolocumab-Gruppe wurde eine Reduktion der LDL-C-Werte um 55 % im Vergleich zur Baseline angenommen, ebenfalls unter der Annahme einer Gleichverteilung von 100 bis 190 mg/dl, welche zur Abbildung des LDL-C-Wertes ohne Lipidapherese um den Faktor 1,3 erhöht wurde.</li> <li>Es wurde eine übliche Standardabweichung von 25 % für die prozentuale Veränderung beider Behandlungsarme im Vergleich zu Studienbeginn angenommen.</li> <li>Bei Patienten, die die Studie vor Wo. 6 beendeten, galt der primäre Endpunkt als nicht erreicht. Unter der Annahme, dass 5 % der Patienten die Studie vor Wo. 6 beenden, betrug die Power ungefähr 90 %.</li> <li>Es wurde angenommen, dass etwa 15 % der Patienten des Lipidapherese-Arms und etwa 61 % der Patienten des Evolocumab-Arms den antizipierten Endpunkt erreichen.</li> </ul> |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <b>Interimsanalyse</b><br>Für die vorliegende Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig durchgeführt.<br><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein Abbruch war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich; alle Informationen wurden im eCRF aufgenommen.</li> <li>Studiendaten bis zum Zeitpunkt des Studienabbruches wurden in die finale Analyse mit einbezogen.</li> </ul> <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>Rücknahme der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie</li> <li>Tod</li> <li>Lost-to-Follow-Up</li> </ul>   |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Randomisierung erfolgte durch einen computer-generierten Randomisierungsplan und durch ein zentrales Randomisierungssystem (IVRS/TWRS).  |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Die Patienten wurden entsprechend des LDL-C-Wertes zum Zeitpunkt des Screenings (< 160 mg/dl; ≥ 160 mg/dl) bei der Randomisierung stratifiziert.   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge ( <i>allocation concealment</i> )<br>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"> <li>Nach Feststellung der Eignung zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans, der von Amgen vor Studienbeginn erstellt wurde.</li> <li>Jeder geeignete Patient mit unterschriebener Einverständniserklärung erhielt eine Randomisierungs- und Identifikationsnummer (zuteilt durch das IVRS/IWRS).</li> <li>Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.</li> </ul>  |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>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"> <li>Das Screening der Patienten fand in den Studienzentren statt. Der Prüfarzt entschied über die Eignung der Patienten für die Studie.</li> <li>Bei Eignung und nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erfolgte die Gruppenzuteilung der Patienten mittels einer Randomisierungsnummer durch einen Vertreter des Zentrums. Dieser kontaktierte das IVRS/IWRS und meldete den Patienten an.</li> <li>Die Randomisierungsliste, nach welcher die Randomisierungsnummern verteilt wurden, wurde von Amgen vor Studienbeginn erstellt.</li> <li>Ein Patient galt nach Erhalt der Randomisierungsnummer als zu einem Behandlungs-arm zugeordnet.</li> </ul>  |
| 11                | Verblindung  |   |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?          | Alle Patienten und das untersuchende Personal waren nach der Randomisierung unverblindet<br>a) Nicht verblindet.<br>b) Nicht verblindet.<br>c) Nicht verblindet.  |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen  | Nicht relevant, da offenes Studiendesign  |
| 12                | Statistische Methoden  |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien  | <p><b>Analyse-Populationen</b></p> <p><u>FAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle randomisierten Patienten</li> <li>Dieses Analyseset wurde zur Berechnung der Wirksamkeit und Sicherheit in der primären Phase herangezogen.</li> <li>Für die Analyse der Wirksamkeitsdaten wurden die Patienten entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuteilung ausgewertet.</li> <li>Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurden alle Patienten aus dem FAS, die bis Wo. 6 mindestens eine Evolocumab-Behandlung erhalten hatten, in der Evolocumab-Gruppe ausgewertet. Alle anderen Patienten wurden im Lipidapherese-Arm berücksichtigt.</li> </ul> <p><u>Analyse-Set der post-primären Periode (PPAS-Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beinhaltete die Patienten des FAS, die ein valides Startdatum der post-primären Periode hatten.</li> <li>Das PPAS wurde zur Analyse in der post-primären Periode verwendet.</li> <li>Für die Analyse der Wirksamkeitsdaten wurden die Patienten entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuteilung ausgewertet.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurden alle Patienten aus dem FAS, die bis Wo. 6 mindestens eine Evolocumab-Behandlung erhalten hatten, in der Evolocumab-Gruppe ausgewertet. Alle anderen Patienten wurden im Lipidapherese-Arm berücksichtigt.</li> </ul> <p><b>Primäre Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patienten die geplanten Visiten bis Wo. 6 abgeschlossen hatten. Die primäre Analyse beinhaltete <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die Analyse des primären Endpunktes</li> <li>○ die Auswertung der sekundären Endpunkte</li> <li>○ die Unterschiede in der Lebensqualität von Studienbeginn bis Wo. 6 gemessen mittels SF-36</li> <li>○ die Zusammenfassung der UE bis Wo. 6.</li> </ul> </li> <li>• Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, inklusive der dazugehörigen 95 %-igen KI, wurde mittels der Wilson Score Methode berechnet und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mittels der Newcombe Hybrid Score Methode bestimmt.</li> <li>• Das statistische Modell zur Analyse des primären Endpunktes war der Cochran-Mantel-Haenzel-Test, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor.</li> <li>• Zur Bewertung der mittleren prozentualen Veränderung von Studienbeginn bis zu Wo. 4 der sekundären Lipidendpunkte wurde das Repeated measures linear effects mixed Modell mit Lipidwerten, die während oder vor der Visite in Wo. 6 erhoben worden sind, verwendet. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dieses Modell enthielt folgende Variablen: Stratifizierungsfaktor, Behandlungsgruppe, geplante Visite, Interaktion, Behandlung/Visite.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Finale Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die finale Analyse fand statt, als alle randomisierten Studienteilnehmer an allen geplanten Visiten bis einschließlich Wo. 26 teilgenommen oder frühzeitig die Studie beendet hatten.</li> <li>• Die finale Analyse umfasste die Analyse und Bewertung der explorativen Endpunkte, die nicht in der primären Analyse bestimmt wurden, sowie eine Zusammenfassung der UE während der Studie.</li> </ul> <p><b>Explorative Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Vermeidung der Lipidapherese in Wo. 23 und 24 wurde mit dem Cochran-Mantel-Haenzel-Test, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor, getestet.</li> <li>• Studienteilnehmer, die vor der 24. Wo. die Studie beendeten, gingen als non-Responder in die Analyse ein.</li> <li>• Andere explorative Endpunkte inklusive der Bewertung des SF-36, der Lipidwerte und der Lp(a)-Werte, wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt.</li> <li>• Die Änderungen der Laborwerte (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Nicht-HDL-C, Triglyzeride und Lp(a)) zu den planmäßigen Erhebungszeitpunkten wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|--|--|---|
| 12b  | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen  | <b>Subgruppenanalysen</b><br>Subgruppenanalysen wurden für folgende Merkmale durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prä-Apherese LDL-C-Wert zum Zeitpunkt des Screenings (&lt; 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl)</li> </ul> <b>Sensitivitätsanalysen</b><br>Es waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. |
| <b>Resultate</b>   |  |   |
| 13   | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  |   |
| 13a  | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <b>Primäre Phase</b><br><b>Evolocumab (140 mg q2w s.c.)</b><br>a) n = 19<br>b) n = 19<br>c) n = 19<br><b>Lipidapherese (q.w. oder q2w)</b><br>a) n = 20<br>b) n = 20<br>c) n = 20<br><b>Postprimäre Phase</b><br><b>Evolocumab (140 mg q2w s.c.)</b><br>a) keine Randomisierung geplant<br>b) n = 38<br>c) n = 39       |
| 13b  | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | Siehe folgend CONSORT-Flussdiagramm.  |
| 14   | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| 14a  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer: 12/2015 – 01/2017</li> <li>• Erster randomisierter Patient: 21.12.2015</li> <li>• Letzter randomisierter Patient: 31.8.2016</li> <li>• Letzter Patient mit Studienabschluss: 20.01.2017</li> </ul>   |
| 14b  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Letzter Patient schloss die Post-primäre Phase ab.  |
| a: Nach CONSORT 2010.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |   |

*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 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APHERESE

**Studie: APHERESE**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| Protokoll                     | A      |
| Statistischer Analyseplan     | B      |
| Studienbericht                | 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 handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene 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 der LDL-C-Level (< 160 mg/dl; ≥ 160 mg/dl) 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**       **nein**

Angaben 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     nein

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

---

---

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

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Patienten und die Prüfärzte waren nach der Randomisierung nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Patienten und die Prüfärzte waren nach der Randomisierung nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben 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 randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte durch Anwendung adäquater Methoden. Die Studie war nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Vermeidung der Lipidapherese****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Patienten und die Prüfarzte waren nach der Randomisierung nicht 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       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

---

Bei der Studie APHERESE handelt sich um eine offene Studie, d.h. die beteiligten Parteien waren gegenüber der verabreichten Behandlung nicht verblindet. Die Entscheidung zur Lipidapherese basierte auf dem LDL-C-Wert des Patienten nach Woche 4. Bei der Bestimmung des LDL-C-Wertes handelt es sich um eine objektive Erhebung, die durch die Kenntnis der Intervention nicht beeinflusst wird. In Folge dessen wurde auch die Entscheidung zur Fortführung der Lipidapherese-Behandlung in den Wochen 5 und 6 auf Basis objektiver Parameter getroffen. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung des LDL-C-Wertes****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Patienten und die Prüfärzte waren nach der Randomisierung nicht verblindet.  
Der LDL-C-Wert ist jedoch ein objektiv messbarer Laborparameter, weswegen für diesen Endpunkt der Einfluss der Verblindung auf das Verzerrungspotenzial gering ist.

---

**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**                       **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

---

Bei der Studie APHERESE handelt sich um eine offene Studie, d.h. die beteiligten Parteien waren gegenüber der verabreichten Behandlung nicht verblindet. Allerdings handelt es sich bei der Bestimmung der Änderung des LDL-C-Wertes um eine objektive Erhebung, die durch die Kenntnis der Intervention nicht beeinflusst wird. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Bewertung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens SF-36 v2**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Patienten und die Prüfarzte waren nach der Randomisierung nicht 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**                       **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

---

Bei der Studie APHERESE handelt sich um eine offene Studie, d.h. die beteiligten Parteien waren gegenüber der verabreichten Behandlung nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Durch das offene Studiendesign kann die Kenntnis der Intervention einen Einfluss auf die Ausprägung der Ergebnisse haben und zwar insbesondere bei Endpunkten, denen eine Erhebung subjektiver Daten vorausgeht. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Patienten und die Prüfärzte waren nach der Randomisierung nicht 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**             **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

---

Bei der Studie APHERESE handelt sich um eine offene Studie, d.h. die beteiligten Parteien waren gegenüber der verabreichten Behandlung nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde anhand der FAS-Population umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Studiendesigns der APHERESE-Studie und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patienten, als auch das behandelnde Personal Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Diese Kenntnis kann daher potenziell zu einer höheren Aufmerksamkeit und Sensibilität für das Auftreten möglicher UE führen und somit die Ergebnisse möglicherweise verzerren. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als hoch 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:

---

---