Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 4A

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 12
4.2 Methodik 21
4.2.1 Fragestellung 21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 22
4.2.3 Informationsbeschaffung 26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 32
4.2.5.3 Meta-Analysen 41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 83
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 83
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – RCT 83
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – RCT 88

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ – RCT ... 96
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ – RCT ... 100
4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 103
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 112
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 127
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 130
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 130
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 130
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 130
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 131
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 131
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 134
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 134
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 134
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 134
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 134
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 135
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 136
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 137
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 137
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 137
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 137
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 139
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 139
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 140
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 140
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 141
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 148
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 149
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 149
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 149
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 149
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 149
4.6 Referenzliste ... 151
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 160
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 165

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 167
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 168
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 268
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 283
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ 299
Anhang 4-H : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ 339
Anhang 4-I : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit“ 383

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1) ... 17
Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Evolocumab ... 23
Tabelle 4-3: A priori definierte Subgruppenanalysen in der Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1) ... 44
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation a1) ... 75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Statindosierung innerhalb der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Statinintensität innerhalb der optimierten lipidsenkenden Therapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – a1) Patientenpopulation ... 77
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Exposition gegenüber der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 77
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 83
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ ... 86
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 88
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des LDL-C-Wertes“ ... 89
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 91
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 95
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Neurokognitive Funktion“ ... 96
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion anhand des Cogstate Battery Tests“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 99
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ ... 101
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 102
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ ... 103
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 106
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 107
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Reaktion an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 108
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Neurokognitive Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Sicherheit“ UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 110
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) ... 111
Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1) ... 114

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1) 116
Tabelle 4-41: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Detection Test)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) 121
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Identification Test)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) 122
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Cogstate Battery Test – Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One Card Learning Test)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) 124
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen zur Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) 126
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 131
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 131
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 132
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 132
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 133
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 135
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 135
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 136
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 136
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 138
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 139
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1) 142
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 148
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HAUSER-RCT – a1) Patientenpopulation 268
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAUSER-RCT 284

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1) 63

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a2) 64

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 – Patientenpopulation a1) 93

Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 80 im Rahmen der Extensionsstudie HAUSER-OLE – Patientenpopulation a1) 93

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 – Sensitivitätsanalyse – Patientenpopulation a1) 94

Abbildung 6: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HAUSER-RCT 282

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AHA	American Heart Association
AI	Autoinjektor
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ApoA1	Apolipoprotein A1
ApoB	Apolipoprotein B
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
CAS	Completer-Analysis-Set
CEC	Clinical Events Committee
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CETP	Cholesterylester-Transferprotein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cIMT	Karotidale Intima-Media-Dicke (carotid Intima-Media Thickness)
CK	Kreatinkinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
CYP	Cytochrom P450
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V.
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
DMC	Data Monitoring Committee
DRE	Krankheitsbezogenes Ereignis (Disease-related Event)
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)

Abkürzung	Bedeutung
eCTD	electronic Common Technical Document
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
EvoMab	Evolocumab (AMG 145)
FAS	Full-Analysis-Set
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL-C	High-density Lipoprotein Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IBG	Independent Biostatistical Group
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IP	Investigational Product
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS / IWRS	Interaktives Sprachdialogsystem und/oder ein interaktives Web-Response-System
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LLN	Lower Limit of Normal
LLT	Lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement

Abkürzung	Bedeutung
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
msek	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Auswertung
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PIP	Paediatric investigation plan
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
q. m.	Monatlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
s. c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ(s)	Standardised MedDRA Query(s)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T4	Thyroxinspiegel

Abkürzung	**Bedeutung**
TE	Treatment-emergent
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Schilddrüsenstimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VLDL-C	Very Low-density Lipoprotein Cholesterin
WHO	World Health Organization
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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie („Lipid-Lowering Therapy“, LLT) und fettarmen Diät. Das Anwendungsgebiet (AWG) A umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH), bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Patientenpopulation a1) bzw. bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientenpopulation a2).

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt für die Patientenpopulation a1) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern“. Mit der Zulassungsstudie HAUSER-RCT liegt eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III Studie vor.

Für die Patientenpopulation a2) im Vergleich zur ZVT „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ wurde keine relevante Studie identifiziert.

Evolocumab ist seit 2015 für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie sowie für Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zugelassen. Im Jahr 2018 erfolgte eine Zulassungserweiterung für Erwachsene mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt [MI], Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit [pAVK]).

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien („Randomized Controlled Trial“, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE®, EMBASE® sowie Cochrane) und Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [„World Health Organization“, WHO] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP], Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency [EMA] und Arzneimittel-Informationssystem AMIce) durchgeführt. Gemäß Vorgabe erfolgte zudem eine gezielte Recherche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach zusätzlichen Informationen zu der identifizierten relevanten Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Neben der für die Erweiterung des pädiatrischen AWG relevanten Zulassungsstudie HAUSER-RCT wurde keine weitere Studie für die Patientenpopulation a1) identifiziert.

Für die Patientenpopulation a2), Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegt keine relevante Studie vor.

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

Die Charakteristika der Zulassungsstudie HAUSER-RCT wurden anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial wurde in einem ersten Schritt auf Studienebene sowie in einem zweiten Schritt auf Endpunktebene anhand der vorgegebenen Kriterien untersucht und beurteilt (Anhang 4-F).

Die Ergebnisse für die Patientenpopulation a1) auf Basis der Studie HAUSER-RCT wurden analog der Präspezifizierung im Studienprotokoll („Clinical Trial Protocol“, CTP) bzw. im Statistischen Analyseplan („Statistical Analysis Plan“, SAP) dargestellt. Eine Adjustierung von

unterschiedlichen Beobachtungsdauern war in der Studie HAUSER-RCT aufgrund der im Studienprotokoll definierten festen Studiendauer von 24 Wochen nicht erforderlich. Für alle Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden Effektschätzer und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt. Für die Patientenpopulation a2) liegt keine relevante Studie vor.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurde für die im Studienbericht a priori definierten Subgruppenmerkmale über alle patientenrelevanten Endpunkte ein Interaktionstest gemäß den Kriterien der Modulvorlage durchgeführt. Im Falle einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben. Die Darstellung der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Effektmodifikation erfolgt in Anhang 4-G bis Anhang 4-I.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Patientenpopulation a1)

Die Erweiterung des AWG von Evolocumab in der HeFH umfasst Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren. Patienten mit HeFH weisen ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) auf und etwa 20 % aller kardialen Ereignisse bei Patienten unter 45 Jahren werden dem Krankheitsbild der HeFH zugeschrieben. Insbesondere pädiatrische Patienten weisen durch die stark erhöhten Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Werte ein sehr hohes Risiko für frühzeitige, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf. Der für die Erkrankung ursächliche Gendefekt kann nicht direkt behandelt werden.

Primärziel der Therapie bei genetisch bedingt pathologisch erhöhten LDL-C-Werten ist daher die langfristige und früh einsetzende größtmögliche Senkung des LDL-C-Wertes. Dies gilt unabhängig vom Alter des Patienten. Der kausale Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer LDL-C-Senkung und der proportionalen Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist durch eine Vielzahl valider Studien unterschiedlicher Methodik belegt. Mit dem LDL-C liegt ein anerkannter, validierter kausaler und beeinflussbarer Risikofaktor vor. Daher empfehlen nationale wie internationale Therapieleitlinien auch bei pädiatrischen Patienten eine frühzeitig einsetzende und dauerhafte lipidsenkende Therapie. Auch seitens der Fachgesellschaften und klinischen Experten ist die Senkung des LDL-C-Wertes als zentrales Therapieziel zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse anerkannt (siehe Modul 3A – Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2).

Entsprechend war in der Studie HAUSER-RCT die unmittelbare Senkung des LDL-C-Wertes als primärer Endpunkt definiert und die Studie in ihrer Methodik, in Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Addendum der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Leitlinie zur Studienplanung bei Fettstoffwechselstörungen, darauf ausgelegt. Da der LDL-C-Wert die wesentliche Basis für eine Behandlungsentscheidung und einen der wichtigsten kausalen sowie beeinflussbaren Risikofaktoren darstellt, ist dieser insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit einer HeFH somit von direkter Patientenrelevanz.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen zusammengefasst. Die Ergebnisse basieren auf der Zulassungsstudie HAUSER-RCT. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen den finalen Datenschnitt vom 25.02.2020 mit einer 24-wöchigen Studiendauer.

Mortalität

In der Studie HAUSER-RCT traten keine Todesfälle auf, weder gemäß dem Endpunkt „Tod aufgrund jeglicher Ursache“ noch für den Endpunkt „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache“.

Für die Dimension Mortalität ist daher der Zusatznutzen nicht bewertbar.

Morbidität

In der Dimension Morbidität wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Veränderung des LDL-C-Wertes
- Veränderung der neurokognitiven Funktion
- CEC (Clinical Events Committee) bestätigte klinische Ereignisse

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Behandlung mit Evolocumab führte in Woche 24 zu einer Reduktion des LDL-C-Wertes um 44,2 % im Vergleich zu Studienbeginn. Gegenüber Placebo entspricht dies einer deutlichen, klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verringerung des LDL-C-Wertes um 38,3 % (Least Square [LS]-Mean Differenz: -38,3 % (95 %-KI [-45,5; -31,1]), p < 0,0001).

Die signifikante Reduktion des LDL-C-Wertes im Evolocumab-Arm zeigte sich ab Beginn der Behandlung und setzte sich bis Woche 24, dem Ende der Expositionsdauer, fort. Bei den Studienteilnehmern im Placebo-Behandlungsarm ergab sich keine klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Wertes (Abbildung 3). Die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie HAUSER-OLE bestätigen die dauerhafte, klinisch relevante Reduktion der LDL-C-Werte unter der Behandlung mit Evolocumab (Abbildung 4).

In einer post-hoc-Analyse wurde die Erreichung des LDL-C-Zielwertes gemäß European Society of Cardiology / Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (ESC / DGK)-Leitlinie, d. h. ein LDL-C-Wert < 135 mg/dl, in Woche 24 ausgewertet. Diesen erreichten 73,0 % der Studienteilnehmer mit Evolocumab gegenüber 18,4 % unter Placebo. Hieraus resultiert eine statistisch signifikante, 12-fach höhere Chance (Odds Ratio [OR]: 12,0 (95 %-KI [4,7; 30,8]); p < 0,0001), den LDL-C-Zielwert unter der Behandlung mit Evolocumab zu erreichen als unter Placebo.

Neurokognitive Funktion

Die Veränderung der neurokognitiven Funktion zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurde anhand des Cogstate Battery Tests erhoben. Dieser umfasst vier verschiedene neuropsychologische Tests, die von den Studienteilnehmern am Computer durchgeführt wurden.

Für den Dection Test, Groton Maze Learning Test und One-Card Learning Test zeigte sich zwischen den mit Evolocumab und den mit Placebo behandelten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Beurteilung der neurokognitiven Funktion. Die Auswertung des Identification Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Evolocumab (LS-Mean Differenz: 0,3 (95 %-KI [0,0; 0,7]), p = 0,0482). Die Prüfung der klinischen Relevanz dieses Unterschiedes zeigte sich für das Hedges´ g (0,5) allerdings nicht für das zugehörige Konfidenzintervall, welches nicht vollständig oberhalb des Schwellenwertes von 0,2 lag (95 %-KI [0,1; 0,8]).

Insgesamt ergaben sich zur neurokognitiven Funktion in Woche 24 keine klinisch relevanten Auffälligkeiten.

CEC bestätigte klinische Ereignisse

In der Studie HAUSER-RCT traten keine tödlichen Ereignisse auf. Insgesamt waren in der Studie HAUSER-RCT keine CEC bestätigten klinischen Ereignisse zu verzeichnen.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit Evolocumab führte bei den Studienteilnehmern mit einer HeFH in Woche 24 zu einer signifikanten, klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes. Zum Auswertungszeitpunkt erreichten darüber hinaus 73,0 % der Studienteilnehmer unter Evolocumab den LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl gemäß ESC / DGK-Leitlinie; 54,6 % mehr als unter Placebo. Die einarmige Extensionsstudie HAUSER-OLE bestätigt im zugrunde liegenden Patientenkollektiv eine dauerhafte und stabile Reduktion der erhöhten LDL-C-Werte über die Studiendauer von 80 Wochen. Speziell bei pädiatrischen Patienten ist eine frühzeitige Senkung der LDL-C-Werte zur Verzögerung oder Vermeidung pathogener kumulativer LDL-C-Level unerlässlich, um auf diese Weise das frühe und stetig steigende Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken. Aufgrund der signifikanten, klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

Sicherheit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE), nicht schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad < 3), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegende UE (SUE) sowie ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE traten sowohl unter Evolocumab als auch unter Placebo selten bzw. in vergleichbarer Häufigkeit auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse

Auch bei den UE von besonderem Interesse („Adverse Event of Special Interest“, AESI) – Hypersensitivität, Reaktion an der Injektionsstelle und neurokognitive Ereignisse – zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Evolocumab und den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern.

UE nach Systemorganklasse („System Organ Class“, SOC) und Preferred Term (PT)

Bei der Auswertung der UE nach SOC und PT gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtschau Sicherheit

Die Ergebnisse zur Studie HAUSER-RCT zeigen im relevanten Patientenkollektiv eine gute Verträglichkeit von Evolocumab. Dies wird durch das seltene Auftreten an schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE bestätigt. Weiterhin zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab, wodurch sich insgesamt **kein Hinweis auf einen höheren Schaden** im Vergleich zur ZVT ergibt.

Subgruppen

Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen lag für kein Merkmal ein konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg vor.

Patientenpopulation a2)

Für die Patientenpopulation a2) (Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) liegt im Vergleich zur ZVT „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ keine relevante Studie vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patientenpopulation a1)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Placebo bei Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1)

Endpunkt	**Studie HAUSER-RCT** **Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität[a]	Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Veränderung des LDL-C-Wertes[b]	Prozentuale Veränderung LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -38,30 [-45,54; -31,06] p-Wert < 0,0001 Hedges´g [95 %-KI]: -1,76 [-2,17; -1,34] Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl[c] Ereignisrate: 73,0 % vs. 18,4 %	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	**Studie HAUSER-RCT** **Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	OR [95 %-KI]: 12,0 [4,7; 30,8][d] p-Wert < 0,0001	
Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test)[b]	Detection Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,34 [-0,10; 0,78] p-Wert = 0,1309 Groton Maze Learning Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,06 [-0,23; 0,35] p-Wert = 0,6865 Identification Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,33 [0,00; 0,66] p-Wert = 0,0482 Hedges´g [95 %-KI]: 0,47 [0,11; 0,83] One-card Learning Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -0,07 [-0,51; 0,38] p-Wert = 0,7638	Zusatznutzen nicht belegt
CEC bestätigte klinische Ereignisse[a]	Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit		
UE[a]	Ereignisrate: 61,5 % vs. 64,2 % OR [95 %-KI]: 0,89 [0,45; 1,78] p-Wert = 0,8619	kein zusätzlicher Schaden
Nicht schwere[e] UE[a]	Ereignisrate: 60,6 % vs. 64,2 % OR [95 %-KI]: 0,86 [0,43; 1,70] p-Wert = 0,7298	
Schwere[e] UE[a]	Ereignisrate: 3,8 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,3008	
SUE[a]	Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE[a]	Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000	
AESI – Hypersensitivität[a]	Gesamtrate und nicht schwere[e] UE („Narrow“-Definition[f]) Ereignisrate: 3,8 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,3008 Gesamtrate und nicht schwere[e] UE („Broad“-Definition[f]) Ereignisrate: 6,7 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,0961 Schwere[e] und schwerwiegende UE („Narrow“ und „Broad“-Definition[f]) Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	

Endpunkt	Studie HAUSER-RCT Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AESI – Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“ und „Broad“-Definition[f])[a]	Gesamtrate und nicht schwere[e] UE Ereignisrate: 4,8 % vs. 5,7 % OR [95 %-KI]: 0,84 [0,19; 3,67] p-Wert = 1,0000 Schwere[e] und schwerwiegende UE Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
AESI – Neurokognitive Ereignisse[a]	Gesamtrate und nicht schwere[e] UE Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000 Schwere[e] und schwerwiegende UE Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
UE nach SOC und PT[a]	Keine statistisch signifikanten Unterschiede	

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020

a: Die Auswertungen basieren auf dem FAS (Zuordnung gemäß Randomisierung).

b: Die Auswertungen basieren auf dem FAS (Zuordnung gemäß tatsächlich erhaltener Behandlung).

c: Die Einteilung des Schwellenwertes zur Erreichung des LDL-C-Zielwertes wurde anhand der aktuell gültigen ESC / DGK-Leitlinie für Kinder und Jugendliche im Alter ≥ 10 Jahre vorgenommen [DGK 2019, Mach 2020].

d: Kehrwert OR [95 %-KI]: 0,125 [0,06; 0,28].

e: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert.

f: Für die Auswertung wurden die zugrunde liegenden SMQs sowohl in ihrer engen („Narrow“-SMQs) als auch breiten („Broad“-SMQs) Begrifflichkeit herangezogen. Enge Begriffe sind solche, die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ereignis von Interesse widerspiegeln.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); CEC: Clinical Events Committee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V.; ESC: European Society of Cardiology; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); LS: Least Square; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für Patientenpopulation a1) zeigen die Ergebnisse der Studie HAUSER-RCT unter Behandlung mit Evolocumab klinisch relevante und signifikante Vorteile hinsichtlich der Morbidität gegenüber Placebo. Das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evolocumab wurde anhand der Daten von mittlerweile rund 36.000 Patienten in klinischen Studien und insgesamt über einer Million Patienten, die weltweit Evolocumab erhalten haben, bestätigt. In der Studie HAUSER-RCT zeigten sich für die pädiatrische Patientenpopulation keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab. Zusammenfassend leitet sich daher der Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber Placebo auf Basis der Studie HAUSER-RCT wie folgt ab:

- Unter Evolocumab zeigte sich
  - eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 um 38,3 % vs. Placebo;
  - eine LDL-C-Zielwerteerreichung < 135 mg/dl bei 73,0 % der Studienteilnehmer – um 54,6 % häufiger als unter Placebo;
  - eine dauerhafte Senkung des LDL-C-Wertes über 80 Wochen
  - eine effektivere Senkung des LDL-C-Wertes ohne Beeinträchtigung der neurokognitiven Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen;
  - ein gutes Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil ohne Auftreten von neuen Sicherheitssignalen bei pädiatrischen Patienten.
- Die unter Evolocumab nachgewiesene Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen ist durch die klinisch relevante und dauerhafte Senkung der LDL-C-Werte in der Studie HAUSER-RCT (primärpräventive Wirkung) auf pädiatrische Patienten übertragbar.
- Evolocumab kann eine frühzeitige Umstellung auf eine Lipidapherese als „ultima ratio“ verzögern oder ggf. sogar verhindern, welche als extrakorporale Therapie physische Belastungen und erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität mit sich bringt.

In der Gesamtschau besteht für Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät im Vergleich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät allein damit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** im AWG A, Patientenpopulation a1).

Patientenpopulation a2)

Für die Patientenpopulation a2), Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegt im Vergleich zur ZVT „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ keine relevante Studie vor. Evolocumab bietet jedoch auch für diese Patientenpopulation einen versorgungsrelevanten Nutzen, da bei der Lipidapherese als extrakorporale Therapie neben der medizinischen Risikobetrachtung auch psychosoziale Aspekte einbezogen werden müssen und die Auflagen zur Durchführung insbesondere im Kindesalter sehr hoch sind. Basierend auf den Anforderungen der Nutzenbewertung gilt der **Zusatznutzen als nicht belegt**.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Patientenpopulation a1)

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Evolocumab in Kombination mit einer LLT zusätzlich zu einer fettarmen Diät bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern“ zu bewerten?

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die Zulassungsstudie HAUSER-RCT herangezogen, eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III Studie. Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Patientenpopulation a2)

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Evolocumab in Kombination mit einer LLT zusätzlich zu einer fettarmen Diät bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis

17 Jahren mit einer HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ zu bewerten?

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Evolocumab in Kombination mit einer optimierten LLT zusätzlich zu einer fettarmen Diät.

Vergleichstherapie

Die ZVT gemäß G-BA Beratungsgespräch lautet [G-BA 2021a]:

- **Patientenpopulation a1):** Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.

- **Patientenpopulation a2):** LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit eingeschlossen. Abschnitt 4.2.5.2 beinhaltet eine Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

Studientypen

Die Zulassungsstudie HAUSER-RCT liefert einen direkten Vergleich von Evolocumab in Kombination mit einer optimierten LLT zusätzlich zu einer fettarmen Diät und einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern (RCT) für die Patientenpopulation a1). Studien niedrigerer Evidenzstufen werden daher nicht herangezogen.

Für die Patientenpopulation a2) liegt keine relevante Studie gegenüber der ZVT des G-BA vor.

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/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellungen wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2) definiert. Die Selektionskriterien umfassten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie -sprache.

Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Evolocumab

Kriterium		**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
1	Patienten-population (Indikation)	a1) Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. a2) Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
2	Intervention	Evolocumab (140 mg s. c. alle zwei Wochen oder 420 mg s. c. / q. m.) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichs-therapie	a1) Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-resorptionshemmern und Anionen-austauschern a2) LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität, • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	≥ 12 Wochen	Abweichende Studiendauer
7	Publikations-typ / Voll-publikation verfügbar	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
8	Publikations sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
AWG: Anwendungsgebiet; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; q. m.: Monatlich; s. c.: Subkutan.			

Patientenpopulation

Das AWG umfasst HeFH-Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren:

- **Patientenpopulation a1)** Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;

- **Patientenpopulation a2)** Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Intervention

Evolocumab wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit einer HeFH in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die empfohlene Dosis entspricht 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich (q. m.) [Amgen 2021a].

Vergleichstherapie

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens wird die vom G-BA bestimmte ZVT je Teilpopulation herangezogen [G-BA 2021a]:

- **Patientenpopulation a1)** Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.

- **Patientenpopulation a2)** LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Bei der ZVT für die Patientenpopulation a1) ist zu berücksichtigen, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die

Einschätzung bzw. Entscheidung des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend ist.

Für die Behandlung von Kindern ist weder in den zugehörigen Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert [CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Mach 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Ratiopharm 2021c, DGK 2019], sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte" Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Weiterhin wird eine Therapieeskalation bei Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen, insbesondere in der Wachstumsphase sowie der Pubertät, für gewöhnlich nicht konsequent umgesetzt. Die Auswirkungen der zugelassenen Statine auf die körperliche Entwicklung von Kindern, vor allem vor der Pubertät, sind noch nicht ausreichend untersucht. So sollte der behandelnde Arzt den Nutzen einer Anwendung von Statinen sorgfältig gegen die Risiken, insbesondere etwaige Späteffekte, abwägen [Lamaida 2013, Vuorio 2019].

Für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie je Patient ist demnach ausschließlich die individuelle Verträglichkeit und die Einschätzung des Arztes entscheidend. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Da bei Kindern auch die Kriterien zur Therapieeskalation innerhalb der Wirkklassen fehlen, entspricht eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der ZVT (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Studiendauer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien mit einer Studiendauer ≥ 12 Wochen als adäquat angesehen und in die Nutzenbewertung einbezogen. Gemäß der EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders" soll die Studiendauer bei Wirkstoffen mit einem bekannten Wirkmechanismus mindestens 12 Wochen betragen [EMA 2016]. Dies ist in Einklang mit dem pädiatrischen Addendum zu Leitlinie aus dem Jahr 2012. Für pädiatrische Studien wird eine Studiendauer von mindestens 12 bis 24 Wochen empfohlen, welche gewöhnlich um eine unverblindete Verlängerungsstudie von einem Jahr ergänzt werden [EMA 2012]. Beide Kriterien werden mit der Studie HAUSER-RCT sowie der Studie HAUSER-OLE erfüllt.

Weiterhin stellt die Reduktion des LDL-C-Wertes, insbesondere im pädiatrischen Patientenkollektiv, den wichtigsten Parameter dar, welcher bereits nach 12 Wochen verlässlich beurteilt werden kann. Diesen Standpunkt nimmt auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) ein: „[…] Bei allen LDL-cholesterinsenkenden Studien haben Sie nach sechs bis acht Wochen einen verlässlichen Responsebereich auf das LDL-Cholesterin, sodass, um diese Frage zu klären, ein Studienprogramm auch mit 12 Wochen adäquat ist für diese spezifische Aussage. […]" [G-BA 2021b].

Folglich werden Studien mit einer Studiendauer ≥ 12 Wochen in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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 bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.10.2021 über die Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® durchgeführt. Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte direkt in der Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den drei Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Evolocumab umgesetzt und mit einschlägigen Suchbegriffen auf das AWG eingegrenzt. Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Für die Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT wurde in der Cochrane-Datenbank die Einschränkung auf „Trials“ ausgewählt. Für die Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® wurde der validierte Filter nach Wong sowie für MEDLINE® zusätzlich der Filter von Cochrane nach Lefebvre angewendet [Lefebvre 2011, Wong 2006].

Die Suchstrategien sind detailliert in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (http://clinicaltrials.gov/), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und das ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/) der WHO durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention Evolocumab ohne Studientyp (RCT) berücksichtigt.

Die Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen. Die Registerrecherche in EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal und ClinicalTrials.gov wurde am 04.10.2021 durchgeführt.

Entsprechend der Anforderung des G-BA wurde am 04.10.2021 eine Suche nach den bereits identifizierten relevanten Studien im Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem AMIce; (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt.

Die Suchstrategien sind detailliert in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Rahmen der Suche auf der Webseite des G-BA wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff, dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht. Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung noch eine Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

- Evolocumab (Wirkstoff), Repatha® (Handelsname), HAUSER-RCT, 20120123 (relevante Studie), NCT02392559, EUCTR2014-002277-11, ICTRP: NCT02392559 (Registernummern)

Hierbei wurden alle ausgewiesenen Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregisterrecherche wurden anhand der vorab definierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C gelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls ein dritter Reviewer konsultiert.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mittels des Bewertungsbogens (Anhang 4-F) dokumentiert [G-BA 2021c].

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Patientenpopulation a1)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die randomisierte und kontrollierte Studie HAUSER-RCT herangezogen. Die Charakteristika der Studie HAUSER-RCT wurden auf Basis des Studienberichts anhand der Items zwei b bis 14b nach den Vorgaben von CONSORT im Anhang 4-E separat dargestellt.

Patientenpopulation a2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Studie HAUSER-RCT werden nachfolgend die demographischen Charakteristika und die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte für die Patientenpopulation a1) beschrieben sowie die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt. Für die vorliegende Fragestellung zur Patientenpopulation a2) wurde keine relevante Studie identifiziert.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der relevanten Patientenpopulation a1) wurden folgende Charakteristika herangezogen:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Ethnische Herkunft

Krankheitsspezifische Charakteristika

- LDL-C-Wert
- KHK

- Zerebrovaskuläre oder periphere arterielle Erkrankung
- Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn
- Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn
- Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom zu Studienbeginn
- Patienten mit metabolischem Syndrom zu Studienbeginn (drei oder mehr Risikofaktoren) und ohne Diabetes mellitus Typ II
- Genetische oder klinische HeFH Diagnose

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.1 patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite zu Studienende (je nachdem was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesursache statt [Amgen 2021b].

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben stellt einen Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar und ist folglich als valider patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Morbidität

Veränderung des LDL-C-Wertes

Operationalisierung

Die Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurde anhand nachfolgender Auswertungen dargestellt:

- Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes (primärer Endpunkt der Studie HAUSER-RCT)
- Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl

Die Berechnung der LDL-C-Werte erfolgte mittels eines reflexiven Ansatzes anhand der Friedewald-Formel. Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder Triglyzerid-Werten > 400 mg/dl

wurde der berechnete Wert durch den mittels Ultrazentrifugation ermittelten LDL-C-Wert derselben Blutprobe ersetzt [Amgen 2021b].

Der Schwellenwert für die Auswertung des Anteils an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl orientiert sich an der aktuellen Leitlinie der ESC / DGK-Leitlinie. Diese empfiehlt bei Kindern ab einem Alter von 10 Jahren mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH) einen LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl [Mach 2020, DGK 2019].

Patientenrelevanz

Kinder und Jugendliche mit einer HeFH sind vorwiegend asymptomatisch [Ramaswami 2019]. Infolgedessen ist der LDL-C-Wert die einzige Beurteilungsmöglichkeit und damit der entscheidende Parameter für die Therapiesteuerung sowie Behandlungsentscheidung im zugrundeliegenden AWG. Die Veränderung des LDL-C-Wertes ist damit als direkt patientenrelevant einzustufen.

Die FH führt bereits im frühen Kindesalter zu stark erhöhten LDL-C-Werten aufgrund einer unzureichenden Aufnahme des LDL-C aus dem Blut [Nordestgaard 2013, Böttcher 2018, Goldberg 2011, Hopkins 2011]. Der hereditäre Verlust der LDL-Rezeptorfunktion führt dazu, dass sich das LDL-C bei diesen Patienten wesentlich schneller akkumuliert und deutlich früher kardiovaskuläre Ereignisse eintreten und sich manifestieren [Schöb 2018]. Unbehandelt entwickeln Kinder und Jugendliche bereits im frühen bis mittleren Alter häufig eine KHK [Martin 2013]. Es wird geschätzt, dass HeFH-Patienten im Laufe ihres Lebens 3,9-mal mehr kardiovaskuläre Ereignisse haben als Nicht-FH-Patienten mit ähnlichem Risikoprofil [Villa 2017, Wong 2016, Wong 2015]. Dramatisch ist auch, dass die Lebenserwartung bei Patienten mit unbehandelter FH im Alter von 18 Jahren gegenüber Patienten mit diagnostizierter und behandelter FH um etwa 16 Jahre verkürzt wird [Schmidt 2020]. Die deutlich verkürzte Lebenszeit der Patienten mit HeFH zeigte sich ebenfalls in einer großen Follow-up-Studie des Simon-Broome-Registers in Großbritannien. Das relative Risiko eines tödlichen Koronarereignisses bei Frauen im Alter von 20 bis 39 Jahren war um das 125-fache und bei Männern in der identischen Alterskategorie um das 48-fache erhöht im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung von England und Wales. Das Lebenszeitrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis betrug 88 % [Simon Broome Register Group. 1999]. Dieser Effekt konnte ebenfalls anhand von Daten einer Follow-up-Studie nach 20 Jahren zu 214 Kindern mit einer FH bestätigt werden [Luirink 2019].

Je niedriger der LDL-C-Wert ist, desto geringer ist das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, da atherosklerotische Prozesse verlangsamt und gestoppt werden können [Nicholls 2011, Nissen 2006]. Eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos und damit eine Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse kann für diese Patienten nur durch eine frühestmögliche und radikale Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden [Goldstein 1987, Koletzko 1996, Nordestgaard 2013, Schmidt 2020, Klose 2014, Schöb 2018]. Umso wichtiger ist es, dass lipidsenkende Therapien frühzeitig angewendet werden, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Dies spiegelt sich in nationalen und internationalen Leitlinien wider. Die

LDL-C-Reduktion stellt hier den primären Parameter dar, anhand dessen die Behandlungsziele für die Patienten im AWG regelhaft definiert werden [DGK 2019, Mach 2020, SIGN 2017, Watts 2015, Jellinger 2017, Grundy 2019]. Fachgesellschaften und klinische Experten heben ebenfalls den Stellenwert des LDL-C sowie den Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen deutlich hervor [G-BA 2021b].

Der kausale Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-C-Werten und atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen wurde bereits in großen Outcome-Studien und einer Vielzahl weiterer valider klinischer und genetischer Studien gezeigt [CTT Collaborators 2005, Cannon 2006, Genser 2006, Gould 2007, Prospective Studies Collaboration. 2007, Briel 2009, CTT Collaborators 2010, Mora 2010, Ribeiro 2013, Lv 2014, Silverman 2016, Wiegman 2015, Vanuzzo 2011, Catapano 2016, Braamskamp 2016, CTT Collaborators 2008, Ference 2017, Ference 2015, Mach 2020]. Weitere Ausführungen hierzu befinden sich in Modul 3A – Abschnitt 3.2.1.

Die gravierenden Folgen einer HeFH reichen von der lebenslangen Kontrolle des LDL-C-Wertes, der frühen Notwendigkeit einer Therapie und der stetigen Angst vor dem möglichen Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses bereits in sehr jungem Alter bis hin zu einer deutlich verkürzten Lebenszeit im Gegensatz zu gesunden Kindern und Jugendlichen. Da der LDL-C-Wert die einzige Basis für eine Behandlungsentscheidung und einen der wichtigsten kausalen sowie beeinflussbaren Risikofaktoren darstellt, ist dieser somit insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit einer HeFH von direkter Patientenrelevanz.

Neurokognitive Funktion

In der vorliegenden Studie HAUSER-RCT wurden die vier Cogstate Battery Tests, Groton Maze Learning Test, One Card Learning Test, Identification Test und Detection Test verwendet, um die neurokognitive Funktion der Studienpopulation zu bewerten. Es handelt sich um eine Testbatterie, welche am Computer von den Studienteilnehmern absolviert wurde. Die Tests wurden in dieser Kombination (Cogstate Pediatric Safety Battery) bereits in zahlreichen akademischen und Phase-I-Studien verwendet, mit dem Ziel, die Veränderung der kognitiven Funktion zu erfassen [Cogstate 2021a]. Sie wurden für Kinder ab einem Alter von vier Jahren mit kindgerechten Anweisungen und Stimuli entwickelt und können sowohl für gesunde als auch klinische Populationen während der gesamten Kindheit, Jugend und bis in das Erwachsenenalter verwendet werden. Die Durchführung der Tests dauert ca. 15 Minuten. Wiederholte Messungen in der gleichen Population sind möglich, da der Eintritt von Übungseffekten nicht nachgewiesen werden konnte. Dies ermöglicht einen Vergleich der Wirksamkeit der Intervention über die Zeit und zwischen verschiedenen Behandlungsbedingungen [Cogstate 2021a]. Die Cogstate Pediatric Safety Battery misst die kognitiven Domänen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, visuelles Lernen und exekutive Funktion [Cogstate 2021a]:

Mit dem **Groton Maze Learning Test** („Find the hidden pathway“) wird die exekutive Funktion mithilfe eines validierten Labyrinth-Lernparadigmas getestet. Dem Studienteilnehmer wird auf dem Bildschirm ein Raster von 10 x 10 Kacheln präsentiert. Zwischen diesen Kacheln

ist ein 28-stufiger Weg versteckt [Amgen 2021b, Cogstate 2021b]. Eine blaue Kachel zeigt den Start und eine Kachel mit roten Kreisen das Ziel an. Der Studienteilnehmer muss sich jeweils einen Schritt vom Start zum Ziel durch das Labyrinth bewegen, indem er ein Kästchen neben seiner aktuellen Position berührt [Cogstate 2021b]. Hierbei müssen vier Regeln beachtet werden: Nicht erlaubt ist es, sich diagonal zu bewegen, ein Kästchen zu überspringen oder auf dem Pfad zurückzugehen. Nach einem Fehler muss zur letzten richtigen Stelle zurückgekehrt werden. Nach jedem Schritt wird nur das zuletzt ausgewählte Kästchen gezeigt [Amgen 2021b]. Bei einem richtigen Zug erscheint ein grünes Häkchen, bei einem falschen Zug ein rotes Kreuz [Amgen 2021b, Cogstate 2021b]. Neben der visuellen Rückmeldung erfolgt ebenfalls ein akustisches Signal. Insgesamt stehen 20 Alternativpfade zur Verfügung. Die Software zeichnet jeden Zug als Fehler oder als richtigen Zug auf [Amgen 2021b]. Dementsprechend wird das Ergebnis an der Gesamtzahl an Fehlern gemessen. Bei gesunden Studienteilnehmern beträgt der Zielwert sieben Minuten, um den Test zu absolvieren [Cogstate 2021b]. Ein niedriger Wert bedeutet eine bessere Leistung [Amgen 2021b].

Der **One Card Learning Test** („Have you seen this card before?“) zielt darauf ab, unter Verwendung eines validierten Paradigmas zur Mustertrennung unter Verwendung von Kartenstimuli das visuelle Gedächtnis zu bewerten. Eine Spielkarte wird aufgedeckt in der Mitte des Bildschirms präsentiert und der Studienteilnehmer muss entscheiden, ob er die Karte in diesem Test schon einmal gesehen hat. Der Studienteilnehmer wird aufgefordert durch Drücken der Ja- oder Nein-Taste so schnell und so genau wie möglich zu antworten [Amgen 2021b, Cogstate 2021c]. Da zu Beginn des Tests noch keine Karte vorgelegt wird, ist die erste Antwort immer „Nein“ [Amgen 2021b]. Die Ergebnismessung erfolgt anhand der Genauigkeit der Leistung. Gesunde Menschen benötigen für den Test in der Regel sechs Minuten [Cogstate 2021c]. Ein hoher Wert gibt eine bessere Leistung an [Amgen 2021b].

Der **Identification Test** („Is the card red?“) misst die Aufmerksamkeit mithilfe eines validierten Auswahl-Reaktionszeit-Paradigmas, ebenfalls unter Verwendung von Kartenstimuli. Eine Spielkarte wird verdeckt in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Die Karte wird umgedreht, sodass sie aufgedeckt ist [Amgen 2021b, Cogstate 2021d]. Sobald sie umgedreht ist, muss der Studienteilnehmer entscheiden, ob die Karte rot ist oder schwarz ist. Wenn sie rot ist, soll der Studienteilnehmer auf „Ja“ drücken, wenn sie schwarz ist, auf „Nein“ [Amgen 2021b]. Der Studienteilnehmer wird angehalten, so schnell und so genau wie möglich zu agieren [Amgen 2021b, Cogstate 2021d]. Das Ergebnis des Tests basiert auf der Geschwindigkeit der Leistung. Bei gesunden Studienteilnehmern beträgt die Zeit bis zum Absolvieren des Tests circa drei Minuten [Cogstate 2021d]. Ein niedriger Wert bedeutet eine bessere Leistung [Amgen 2021b].

Der **Detection Test** („Has the card turned over?“) dient zur Messung der psychomotorischen Funktion. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Studienteilnehmers wird mit Hilfe eines validierten, einfachen Reaktionszeitparadigmas unter Verwendung von Kartenstimuli bewertet [Amgen 2021b, Cogstate 2021e]. Alle Spielkarten dieses Tests sind rot und schwarz [Amgen 2021b]. Eine Spielkarte wird verdeckt in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Die Karte wird umgedreht, sodass sie aufgedeckt ist. Sobald die Karte umgedreht wird, muss der

Studienteilnehmer „Ja“ drücken. Der Studienteilnehmer wird aufgefordert, so schnell und so genau wie möglich zu sein [Amgen 2021b, Cogstate 2021e]. Gesunde Studienteilnehmer absolvieren den Test in ungefähr drei Minuten [Cogstate 2021e]. Ein niedriger Wert bedeutet eine bessere Leistung [Amgen 2021b].

Operationalisierung

Die Veränderung der neurokognitiven Funktion zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurde anhand des Cogstate Battery Tests erhoben. Der Cogstate Battery Test umfasst die vier oben beschriebenen neuropsychologische Tests, die von den Studienteilnehmern am Computer durchgeführt werden können [Amgen 2021b].

Patientenrelevanz

Die Untersuchung der kognitiven Fähigkeit wurde seitens der EMA im Rahmen des „paediatric investigation plan“ (PIP) gefordert, um den Einfluss der Lipidsenkung auf die Kognition zu untersuchen. Cholesterol als Bestandteil von Zellmembranen ist, wie in den Zellen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke, auch im Gehirn stark vertreten, wodurch der Lipidhaushalt einen potenziellen Einfluss auf die Kognition haben kann. Zur Beurteilung einer neurokognitiven Veränderung wurde der Cogstate Battery Test verwendet. Herangezogen wurden Tests, welche typischerweise in dieser Konstellation im pädiatrischen Kollektiv eingesetzt werden.

Die Konstruktvalidität sowie die Sensitivität aller Cogstate Tests für kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen in der Kognition wurden in der wissenschaftlichen Literatur bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen und haben sich für den Einsatz in verschiedenen Kulturen und Sprachgruppen als valide erwiesen [Cogstate 2021a]. Cogstate Tests wurden u. a. bereits verwendet, um die potenziellen UE von Jugendlichen mit Essstörungen [Allen 2013], das Auslassen des Frühstücks bei Grundschulkindern [Kral 2012], Ernährungsgewohnheiten bei Jugendlichen [Nyaradi 2014] oder kognitive Auswirkungen einer Behandlung mit stimulierenden Medikamenten bei Kindern mit ADHS [Mollica 2004, Snyder 2008] zu erfassen. Von regulatorischen Behörden anerkannt wurden die Cogstate Tests in einer Vielzahl pädiatrischer Indikationen, einschließlich Epilepsie, neurogene Detrusor-Überaktivität, bipolare Depression, Schizophrenie und Hyponatriämie eingesetzt [Amgen 2021b]. Eine indikationsspezifische Validierungsstudie bei Kindern und Jugendlichen mit einer FH liegt nicht vor. Aufgrund ähnlicher Ausprägungsgrade der möglichen Kognitionsstörungsursachen (z. B. Einfluss der neuronalen Integrität) kann eine Übertragbarkeit angenommen, jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

CEC bestätigte klinische Ereignisse

Operationalisierung

Die nachfolgenden Ereignisse wurden als klinisches bzw. kardiovaskuläres Ereignis nach Bestätigung durch ein unabhängiges Komitee (CEC) gewertet:

- Tod jeglicher Ursache
- Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen

- Myokardinfarkt
- Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
- Koronare Revaskularisierung
- Schlaganfall
- Transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz

Patientenrelevanz

Das CEC ist ein unabhängiges Komitee, um vermutete klinische Ereignisse in Studien zu bestätigen. Dadurch entsteht unter anderem die Möglichkeit, Unstimmigkeiten zwischen Beurteilungen zu konsentieren [Mahaffey 2001, Walter 1997, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. 1991, Graafsma 1997, Ives 1995, Moussa 1990, Remington 1984]. Infolgedessen liegt eine konsistente, genaue, unabhängige, unvoreingenommene und verblindete Bewertung vermuteter klinischer Ereignisse vor [Held 2019].

Bei den CEC-bestätigten Ereignissen handelt es sich um die Folgen über den Zeitverlauf bestehender pathogener LDL-C-Werte. Diese sind unmittelbar patientenrelevant, da diese klinischen Konsequenzen für die Patienten nicht nur eine immense Verschlechterung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten, sondern lebensbedrohliche bzw. tödliche Konsequenzen haben können. In vorherigen Verfahren im AWG wurden die kardiovaskulären Ereignisse bereits seitens des G-BA als patientenrelevant akzeptiert [G-BA 2018, G-BA 2019].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Sicherheit

Operationalisierung

Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis oder der Visite zu Studienende, je nachdem was zuerst eintrat, auftraten.

UE wurden innerhalb der Studie HAUSER-RCT gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 in die entsprechenden SOC und PT kodiert. Die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Kriterien Version 4.03.

AESI waren im Studienprotokoll der Studie HAUSER-RCT vorab definiert. Die Ereignisse einer Hypersensitivität und Reaktion an der Injektionsstelle wurden auf Grundlage von

Erfahrungen zu injizierbaren Proteintherapien präspezifiziert. Die Bewertung von neurokognitiven Ereignissen beruht auf dem potenziellen Einfluss des niedrigen Lipidhaushaltes auf die Kognition.

Die folgenden Sicherheitsendpunkte werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- UE
- Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- AESI Hypersensitivität („Narrow“- und „Broad“-Definition), Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“- und „Broad“-Definition) und neurokognitive Ereignisse

  UE, nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegende UE (SUE)
- UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

Für folgende sicherheitsrelevante Endpunkte wurden die Schwellenwert nicht erreicht:

- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Die Darstellung von UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die einer Progression bzw. Exazerbation zugeordnet werden, ist im vorliegenden AWG nicht möglich.

Patientenrelevanz

Aufgrund der Erfassung der Sicherheitsendpunkte unter Beachtung internationaler Standards (NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 und MedDRA-Kodierung Version 22.1) gelten diese als validiert. Für Standardised MedDRA Queries (SMQs) liegen enge („Narrow“-SMQs) und

breite („Broad"-SMQs) Begrifflichkeiten vor. Enge Begriffe sind solche, die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ereignis von Interesse widerspiegeln [MedDRA 2021].

Die Verringerung von Nebenwirkungen stellt gemäß AM-NutzenV einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar [BMG 2019].

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), 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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG, Patientenpopulation a1), vorlag bzw. für Patientenpopulation a2) keine relevante Studie identifiziert wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Patientenpopulation a1)

In der Studie HAUSER-RCT wurden insgesamt drei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Studienbericht a priori definiert, wovon zwei Analysen durchgeführt wurden.

Die Primäranalyse wurden auf Basis des Completer-Analysis-Set (CAS) wiederholt. Das CAS beinhaltete diejenigen Patienten des Full-Analysis-Set (FAS), welche die Behandlung mit der

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

Studienmedikation abgeschlossen hatten und für welche Daten aus der Analyse des primären Endpunktes vorlagen. Im Rahmen der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse auf Basis des CAS anhand eines nicht-parametrischen Modells berechnet. Die geplante Sensitivitätsanalyse zur Evaluierung des Einflusses von fehlenden Werten konnte nicht durchgeführt werden, da der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten zu gering war.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Darüber hinaus wird für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ im Rahmen der Sensitivitätsanalyse der Einfluss des Einbezugs der Patienten mit Visite nach dem präspezifiziertem Zeitfenster zu Woche 24 (Tag 176 bis Tag 186) auf das Ergebnis untersucht.

Patientenpopulation a2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die 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. 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.

Patientenpopulation a1)

In der Studie HAUSER-RCT wurden die in Tabelle 4-3 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren a priori definiert und untersucht. Diese bezogen sich neben direkten Patientencharakteristika sowie Spezifika der Behandlung auch auf die verabreichte optimierte LLT. Die Schwellenwerte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend der Präspezifizierung gemäß Studienprotokoll gewählt. Mit den Subgruppenmerkmalen Alter und LDL-C-Wert bei Screening wurden ebenso die Stratifizierungsfaktoren innerhalb der a priori definierten Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Tabelle 4-3: A priori definierte Subgruppenanalysen in der Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1)

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Alter	< 14 Jahre, ≥ 14 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Geographische Region	Nordamerika, Europa, Sonstige
LDL-C-Wert bei Screening	< 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl
LDL-C-Wert zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
Ethnizität	Schwarz, Kaukasisch, Andere
Glukosetoleranz-Status	Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, weder Diabetes mellitus Typ 2 noch metabolisches Syndrom
PCSK9-Level zu Studienbeginn	< Median, ≥ Median
Lipidsenkende Hintergrundtherapie / Statinintensität	Hoch, moderat, niedrig
Quelle: [Amgen 2021b] LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9.	

Die Prüfung auf Effektmodifikation erfolgte für die dichotomen und kontinuierlichen Variablen prinzipiell unter Verwendung desselben Modells wie für die Hauptanalyse. Ergänzend wurde für die Berechnung des Interaktions-p-Wertes für die Subgruppenanalysen die Interaktion aus

Behandlung und Subgruppe als weitere Kovariate ins jeweilige Modell eingeschlossen. Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben.

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, sofern die Subgruppen jeweils weniger als zehn Patienten umfassten oder im Rahmen von binären Analysen in keiner Subgruppe mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Patientenpopulation a2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [Gartlehner 2008, Sutton 2008, Song 2009, Salanti 2009] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
AAAR1041 (NCT03331666)	nein	nein[a]	Vorübergehend beendet aufgrund der COVID-19 Pandemie	196 Tage	1. Placebo s. c. und ab Tag 14 Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Placebo s. c. / q. 2w und ab Tag 28 Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.
ANITSCHKOW (NCT02729025)	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m.
APHERESE (NCT02585895)	nein	ja	abgeschlossen	Part A: 6 Wochen Part B: ab Woche 7 bis Woche 24	Part A: 1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Lipidapherese q. m. oder q. 2w. Part B: Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.
BANTING (NCT02739984)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
BEIJERINCK (NCT02833844)	nein	ja	abgeschlossen	Part A: 24 Wochen Part B: 24 Wochen	Part A: 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m. Part B: Evolocumab 420 mg s. c. / q. m.
BERSON (NCT02662569)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Atorvastatin 20 mg täglich 2. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. + Atorvastatin 20 mg täglich 3.Placebo s. c. / q. m. + Atorvastatin 20 mg täglich 4.Placebo s. c. / q. 2w. + Atorvastatin 20 mg täglich
DESCARTES (NCT01516879)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m.
EBBINGHAUS (NCT02207634)	nein	ja	abgeschlossen	4 Jahre	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder 140 mg s. c. / q. 2w. + Statintherapie 2. Placebo s. c. / q. m. oder s. c. / q. 2w. + Statintherapie
EVACS (NCT03515304)	nein	nein[a]	laufend	6 Monate	1. Evolocumab 420 mg s. c. 2. Placebo s. c.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
EVACS II (NCT04082442)	nein	nein[a]	laufend	30 Tage	1. Evolocumab 420 mg s. c. 2. Placebo s. c.
Evocation Trial[b] (JPRN-jRCTs051180022)	nein	nein[a]	laufend	3 Jahre	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. + Standardtherapie 2. Statine ± Lipidsenker
Evol-CLI (NCT04306471)	nein	nein[a]	laufend	12 Monate	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + max. Statintherapie 2. Placebo s. c. / q. m. + max. Statintherapie
Evol-PAD (NCT04306081)	nein	nein[a]	laufend	6 Monate	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + max. Statintherapie 2.Placebo s. c. / q. m. + max. Statintherapie
EVOPACS (NCT03287609)	nein	nein[a]	abgeschlossen	8 Wochen	1. Evolocumab 3 × 140 mg s. c. / q. m. 2. Placebo 3 × s. c. / q. m.
FITTER (NCT04141579)	nein	nein[a]	laufend	14 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Placebo s. c. / q. 2w.
FLOREY (NCT02189837)	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. 2w. +Atorvastatin 80 mg täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					3. Placebo s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 4. Placebo s. c. / q. 2w. + Atorvastatin 80 mg
FOURIER (NCT01764633)	nein	ja	abgeschlossen	3 Jahre	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder 140 mg s.c. / q. 2w. + Statintherapie 2.Placebo s. c. / q. m. oder s. c. / q. 2w.
GAUSS (NCT01375764)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 280 mg s. c. / q. m. 2. Evolocumab 350 mg s. c. / q. m. 3. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 4. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Ezetimib 10 mg täglich 5. Placebo s. c. / q. m. + Ezetimib 10 mg täglich
GAUSS-2 (NCT01763905)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Placebo-Tabletten täglich 3.Ezetimib 10 mg täglich + Placebo s. c. / q. 2w.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					4. Ezetimib 10 mg täglich + Placebo s. c. / q. m.
GAUSS-3 (NCT01984424)	nein	ja	abgeschlossen	Part A: 24 Wochen Part B: 24 Wochen Part C: 2 Jahre	Part A: 1. Atorvastatin 20 mg täglich gefolgt von Placebo täglich 2. Placebo täglich gefolgt von Atorvastatin 20 mg Part B: 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Placebo täglich 2. Ezetimib 10 mg täglich + Placebo s. c. / q. m. Part C: 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.
GAUSS-4 (NCT02634580)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Placebo-Tabletten täglich 3. Ezetimib 10 mg täglich + Placebo s. c. / q. 2w. 4. Ezetimib 10 mg täglich + Placebo s. c. / q. m.
GLAGOV (NCT01813422)	nein	ja	abgeschlossen	78 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
HAUSER-RCT (NCT02392559)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + optimierte lipidsenkende Therapie zusätzlich zu einer fettarmen Diät 2. Placebo s. c. / q. m + optimierte lipidsenkende Therapie zusätzlich zu einer fettarmen Diät
IIS AMG001 (NCT03096288)	nein	nein[a]	abgeschlossen	30 Tage	1. Evolocumab 420 mg s. c. einmalig 2. Placebo s. c. einmalig
LAPLACE (NCT01380730)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 70 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab 105 mg s. c. / q. 2w. 3. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 4. Evolocumab 280 mg s. c. / q. m. 5. Evolocumab 350 mg s. c. / q. m. 6. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 7. Placebo s. c. / q. 2w. 8. Placebo s. c. / q. m.
LAPLACE-2 (NCT01763866)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 3. Placebo s. c. / q. 2w. 4. Placebo s. c. / q. m. 5. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 6. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Placebo-Tabletten täglich 7. Placebo s. c. / q. 2w. + Ezetimib 10 mg 8. Placebo s. c. / q. m + Ezetimib 10 mg täglich 9. Placebo s. c. / q. 2w + Placebo-Tabletten täglich 10. Placebo s. c. / q. m + Placebo-Tabletten täglich
MENDEL (NCT01375777)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 70 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab 105 mg s. c. / q. 2w. 3. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 4. Evolocumab 280 mg s. c. / q. m. 5. Evolocumab 350 mg s. c. / q. m.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					6. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 7. Placebo s. c. / q. 2w. 8. Placebo s. c. / q. m. 9. Ezetimib 10 mg täglich
MENDEL-2 (NCT01763827)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Placebo 2. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. + Placebo 3. Placebo s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 4. Placebo s. c. / q. m. + Placebo-Tabletten täglich 5. Placebo s. c. / q. 2w. + Ezetimib 10 mg 6. Placebo s. c. / q. m. + Ezetimib 10 mg
METCHNIKOFF (NCT03829046)	nein	nein[a]	laufend	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo
OSLER (NCT01439880)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + Standardtherapie 2. Standard-therapie
OSLER-2 (NCT01854918)	nein	ja	abgeschlossen	104 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m oder 140 mg s. c. / q. 2w + Standardtherapie 2. Standardtherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					für 48 Wochen gefolgt von Evolocumab 420 mg s. c. / q. m oder 140 mg s. c. / q. 2w
RUTHERFORD (NCT01375751)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 350 mg s. c. / q. m. 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 3. Placebo s. c. / q. m.
RUTHERFORD-2 (NCT01763918)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 3. Placebo s. c. / q. m. 4. Placebo s. c. / q. 2w.
SLICE-CEA (NCT04539223)	nein	nein[a]	laufend	26 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Standard-therapie
THOMAS-1 (NCT01849497)	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	1. Evolocumab Fertigspritze 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab Autoinjektor/Pen 140 mg s. c. / q. 2w.
THOMAS-2 (NCT01879319)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab Fertigspritze 420 mg s. c. / q. m. 2. Evolocumab Autoinjektor/Pen 420 mg s. c. / q. m.
VESALIUS-CV (NCT03872401)	nein	ja	laufend	4,5 Jahre	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					2. Placebo s. c. / q. 2w.
YUKAWA-1 (NCT01652703)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 70 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 3. Evolocumab 280 mg s. c. / q. m. 4. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 5.Placebo s. c. / q. 2w. 6.Placebo s. c. / q. m.
YUKAWA-2 (NCT01953328)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 3.Placebo s. c. / q. m. 4.Placebo s. c. / q. 2w
20080398 (NCT01133522)	nein	ja	abgeschlossen	85 Tage	1. Evolocumab 14 mg s. c. / q. w. 2. Evolocumab 35 mg s. c. / q. w. 3. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 4. Evolocumab 280 mg s. c. / q. 2w. 5. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 6. Hoch dosiertes Statin + Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					7. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. (HeFH) 8. Placebo s. c.
20160184 (NCT03570697)	nein	ja	abgeschlossen	50 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m.
20150172 (NCT03433755)	nein	ja	abgebrochen	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 3. Placebo s. c. / q. m. 4. Placebo s. c. / q. 2w.
20150162 (NCT02906124)	nein	ja	abgebrochen	12 Monate	1. Evolocumab exponiert 2. Evolocumab nicht-exponiert
Im Rahmen des eCTD wurde weiterhin die einarmige Extensionsstudie HAUSER-OLE mit einer Studiendauer von 80 Wochen eingereicht. Auf Basis des Studiendesigns hat die Studie HAUSER-OLE keine Relevanz für die Nutzenbewertung von AWG A. b: Kollaborateur c: Die Studie Evocation Trial (JPRN-jRCTs051180022) ist im UMIN-CTR-Register unter der Studienbezeichnung Evolution Trial (UMIN000031990) gelistet. Es handelt sich bei beiden Studienbezeichnungen um die identische Studie. COVID-19: Coronavirus disease 2019; eCTD: electronic Common Technical Document; q. 2w.: alle 2 Wochen; q. m.: Monatlich; s. c.: Subkutan; UMIN-CTR: University Hospital Medical Information Network – Clinical Trial.					

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

Die Angaben in Tabelle 4-4 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AAAR1041 (NCT03331666)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
ANITSCHKOW (NCT02729025)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
APHERESE (NCT02585895)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
BANTING (NCT02739984)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
BEIJERINCK (NCT02833844)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
BERSON (NCT02662569)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
DESCARTES (NCT01516879)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
EBBINGHAUS (NCT02207634)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
EVACS (NCT03515304)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
EVACS II (NCT04082442)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
Evocation Trial (JPRN-jRCTs051180022)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
Evol-CLI (NCT04306471)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
Evol-PAD (NCT04306081)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
EVOPACS (NCT03287609)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
FITTER (NCT04141579)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
FLOREY (NCT02189837)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
FOURIER (NCT01764633)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GAUSS (NCT01375764)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
GAUSS-2 (NCT01763905)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
GAUSS-3 (NCT01984424)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
GAUSS-4 (NCT02634580)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
GLAGOV (NCT01813422)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
IIS AMG001 (NCT03096288)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
LAPLACE (NCT01380730)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
LAPLACE-2 (NCT01763866)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
MENDEL (NCT01375777)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
MENDEL-2 (NCT01763827)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
METCHNIKOFF (NCT03829046)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
OSLER (NCT01439880)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
OSLER-2 (NCT01854918)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
RUTHERFORD (NCT01375751)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
RUTHERFORD-2 (NCT01763918)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
SLICE-CEA (NCT04539223)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
THOMAS-1 (NCT01849497)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
THOMAS-2 (NCT01879319)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
VESALIUS-CV (NCT03872401)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
YUKAWA-1 (NCT01652703)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
YUKAWA-2 (NCT01953328)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
20080398 (NCT01133522)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20150172 (NCT03433755)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20160184 (NCT03570697)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20150162 (NCT02906124)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

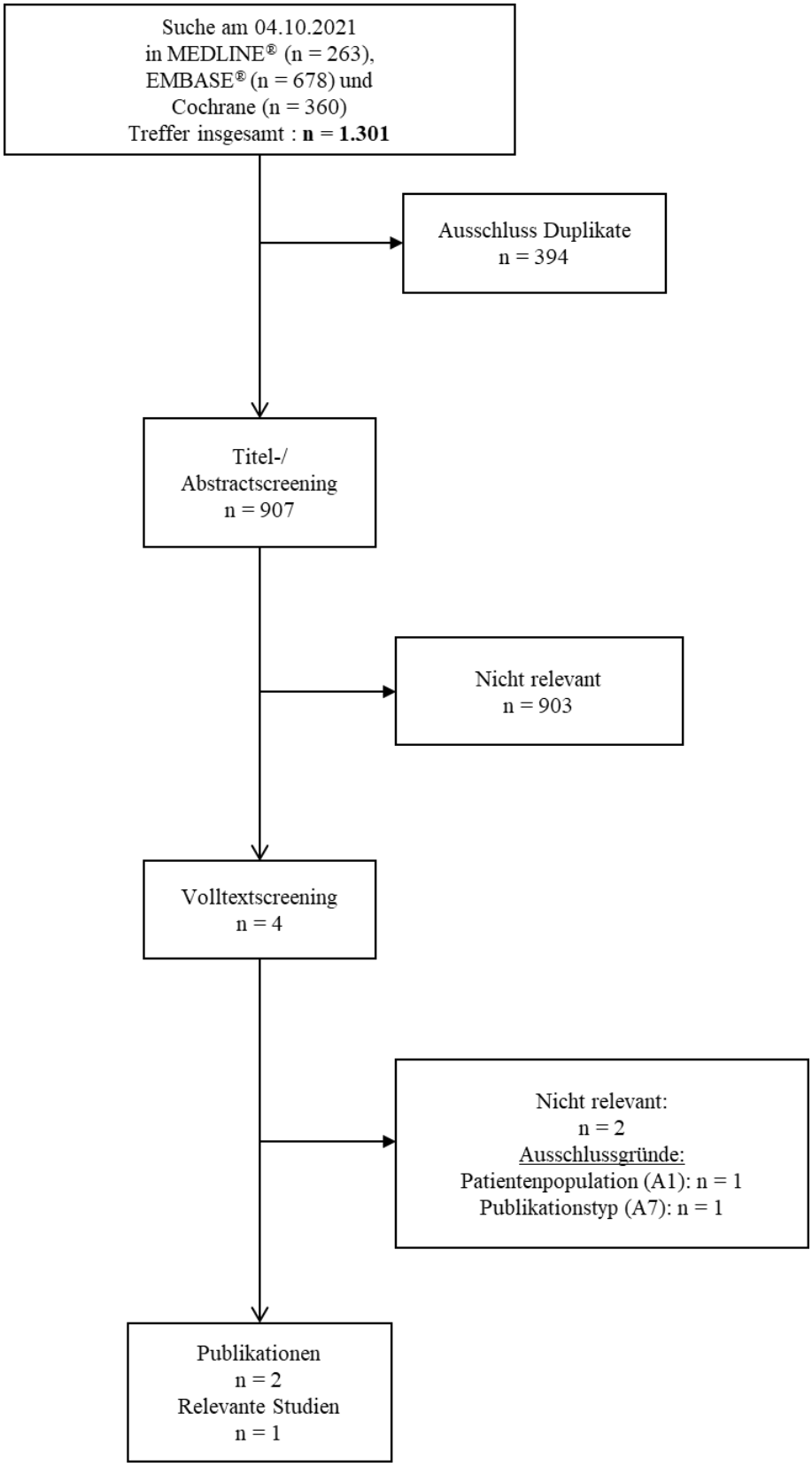

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

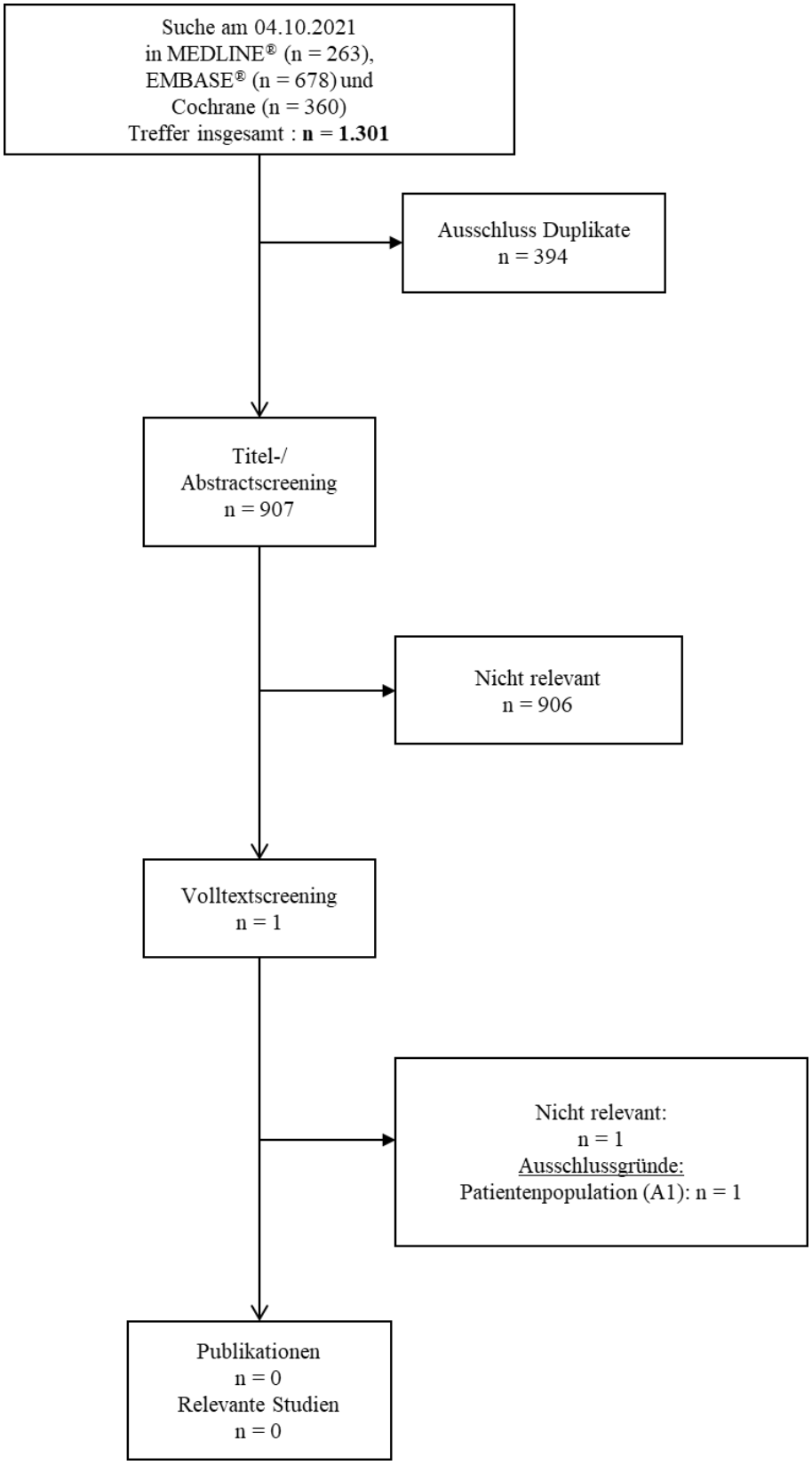

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a2)

Patientenpopulation a1)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.10.2021 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Evolocumab 1.301 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 394) wurden 907 Treffer im Titel- und Abstract-Screening gesichtet. Gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 903 Treffer als nicht relevant bewertet. Die verbleibenden vier Treffer wurden in das Volltextscreening eingeschlossen. Eine Publikation wurde aufgrund des Publikationstyps (Editorial) sowie eine Publikation aufgrund der Patientenpopulation ausgeschlossen. Zwei Treffer wurden anhand der Volltextsichtung als relevant erachtet. Beide sind der Studie HAUSER-RCT zuzuordnen.

Relevante Publikationen zur Studie HAUSER-RCT

1. Gaudet, D., Langslet, G., Gidding, S. S., Luirink, I. K., Ruzza, A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. J Clin Lipidol 2018; 12(5): 1199-1207 [Gaudet 2018].

2. Santos, R. D., Ruzza, A., Hovingh, G. K., Wiegman, A., Mach, F. et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2020; 383(14): 1317-1327 [Santos 2020].

Patientenpopulation a2)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.10.2021 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Evolocumab 1.301 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 394) wurden 907 Treffer im Titel- und Abstract-Screening gesichtet. Der verbleibende Treffer wurde in das Volltextscreening eingeschlossen und aufgrund der Patientenpopulation ausgeschlossen. Gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde demnach keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)**
Patientenpopulation a1)				
HAUSER-RCT	**ClinicalTrials.gov:** NCT02392559 [ClinicalTrials.gov 2020] **EU Clinical Trials Register:** 2014-002277-11 [EU Clinical Trials Register 2021] **ICTRP Search Portal:** NCT02392559 [ICTRP Search Portal 2020]	ja	ja	abgeschlossen
Patientenpopulation a2)				
keine	–	–	–	–
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Patientenpopulation a1)				
HAUSER-RCT	keine	ja	ja	ja
Patientenpopulation a2)				
keine	–	–	–	–
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Placebokontrolliert						
Patientenpopulation a1)						
HAUSER -RCT	ja	Ja	nein	ja [Amgen 2021b]	ja [ICTRP Search Portal 2020, ClinicalTrials. gov 2020, EU Clinical Trials Register 2021]	ja [Santos 2020, Gaudet 2018]
Patientenpopulation a2)						
keine	–	–	–	–	–	–

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
HAUSER-RCT	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multi-zentrische, placebokontrollierte, Phase III Studie	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH	Insgesamt wurden 158 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert: 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. (N = 105 bzw. 104 Patienten im FAS[a]) 2. Placebo s. c / q. m. (N = 53; FAS) Optimierte Hintergrundtherapie je Behandlungsarm: Optimierte LLT nach Maßgabe des Arztes zusätzlich zu einer fettarmen Diät	Screening, Unter-suchung der Verträglichkeit der s. c. Injektion, Stabilisierung der LLT, Randomisierung: Maximal innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn. Behandlungsdauer: alle 4 Wochen, letztmalig in Woche 20 Sicherheitsnach-beobachtung: 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studien-medikation oder Studienende, je nachdem was zuletzt eintrat. Studiendauer 24 Wochen Datenschnitt/ Finale Auswertung: 25.02.2020	Die Studie wurde in 47 Studienzentren in 23 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Griechen-land, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Nieder-lande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Zeitraum 03/2016 – 11/2019	Primärer Endpunkt: Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 Sekundäre Endpunkte: • Veränderung (in %) des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und dem Mittelwert aus Woche 22 und Woche 24 • Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 • Veränderung (in %) des Nicht-HDL-C; ApoB, Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnisses und ApoB/ApoA1-Verhältnisses zwischen Studienbeginn und Woche 24 • Sicherheit: Behandlungs-bedingte UE • Cogstate Battery Test

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Explorative Endpunkte: • CEC bestätigte klinische Ereignisse
a: Das FAS des Evolocumab-Behandlungsarms umfasst 104 Patienten, da ein Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhalten hat. ApoA1: Apolipoprotein A1; ApoB: Apolipoprotein B; CEC: Clinical Events Committee; FAS: Full-Analysis-Set; HDL-C: High-density Lipoprotein Cholesterin; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; q. m.: Monatlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); s. c.: Subkutan; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: [Amgen 2021b]						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	Evolocumab + LLT	Placebo + LLT	Vorbehandlung und Begleitmedikation

HAUSER-RCT	Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. (drei Injektionen je 140 mg / ml mittels AI/Pen)
	
	Optimierte Hintergrundtherapie
	Optimierte lipidsenkende Therapie zusätzlich zu einer fettarmen Diät
		Placebo s. c. / q. m. (drei AI / Pen mit je 1,0 ml Lösung)
		
		Optimierte Hintergrundtherapie
		Optimierte lipidsenkende Therapie zusätzlich zu einer fettarmen Diät
			Prä-Behandlungsphase
			• s. c. Placebo-Injektion mittels AI / Pen, um die Verträglichkeit zu testen.
			• Stabilisierung der lipidsenkenden Therapie (≥ 4 Wochen).
			Begleitmedikation
			• Während der gesamten Studie konnten die Prüfärzte eine Begleitmedikation oder Behandlungen verschreiben, die für eine angemessene Versorgung als notwendig erachtet wurden.
			• Optimierte lipidsenkende Hintergrundtherapie (definiert als Statin [Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin] in optimaler Dosierung) zusätzlich zu einer fettarmen Diät.
			  • Die zusätzliche Gabe von Colesevelam, Ezetimib, Fischöl und Phytosterolen NOS war erlaubt.
			• Folgende Behandlungen waren während der Studie, einschließlich Screening, nicht erlaubt:
			  • Lipidapherese
			  • PCSK9-Antikörper oder jede andere investigative Behandlung
			  • Mipomersen oder Lomitapid
			  • Roter Hefereis
			  • Weitere Wirkstoffe, die signifikant den Lipidmetabolismus beeinflussen, wie z. B.:
			  • Systemische Cyclosporine
			  • Systemische Steroide (intravenös, intramuskulär oder oral)
			  • Vitamin A- und Retinol-Derivate, z. B. Accutane
			  • Amphetamine, Amphetamin-Derivate und Arzneimittel zur Gewichtsreduktion

Studie	Evolocumab + LLT	Placebo + LLT	Vorbehandlung und Begleitmedikation
			• Alle lipidsenkenden Therapien, die nicht zum Zeitpunkt des Screenings eingenommen wurden • Die Einnahme von potenten CYP3A-Inhibitoren wird aufgrund des potenziellen Einflusses auf den Metabolismus mancher Statine nicht empfohlen: • Ketoconazol, Itraconazol, andere antimykotische Azole • Makrolidantibiotika (Erythromycin, Clarithromycin) oder Ketolidantibiotika (Telithromycin) • HIV- oder Hepatits C-Proteaseinhibitoren • Antidepressiva (Nefazodon) • Grapefruitsaft (> 1 Liter)

AI: Autoinjektor; CYP: Cytochrom P450; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified); PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9;
q. m.: Monatlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); s. c.: Subkutan.
Quelle: [Amgen 2015, Amgen 2021b]

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Patientencharakteristika	Evolocumab + LLT (N = 104)	Placebo + LLT (N = 53)
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	13,7 (2,3)	13,7 (2,5)
Median	14,0	14,0
Min, Max	10, 17	10, 17
Altersgruppe – n (%)		
< 14 Jahre	48 (46,2)	25 (47,2)
≥ 14 Jahre	56 (53,8)	28 (52,8)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	43 (41,3)	26 (49,1)
Weiblich	61 (58,7)	27 (50,9)

Patientencharakteristika	Evolocumab + LLT (N = 104)	Placebo + LLT (N = 53)
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
Region – n (%)		
Nordamerika	12 (11,5)	10 (18,9)
Europa	68 (65,4)	35 (66,0)
Lateinamerika	18 (17,3)	8 (15,1)
Asien-Pazifik	6 (5,8)	0 (0,0)
Ethnische Herkunft – n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	2 (1,9)	0 (0,0)
Schwarz (oder Afroamerikaner)	2 (1,9)	0 (0,0)
Hawaiianer oder andere pazifischer Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasier	89 (85,6)	44 (83,0)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	11 (10,6)	9 (17,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
LDL-C[a] (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	185,0 (45,0)	183,0 (47,2)
Median	172,8	173,0
Min, Max	118[c], 368	122[c], 326
KHK – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zerebrovaskuläre oder periphere arterielle Erkrankung – n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)
Schlaganfall / Hirnschlag	0 (0,0)	1 (1,9)
Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn– n (%)		
Derzeitiges Rauchen	1 (1,0)	2 (3,8)
Hypertonie	2 (1,9)	3 (5,7)
Diabetes mellitus Typ II	1 (1,0)	0 (0,0)
Familiengeschichte einer frühzeitigen KHK	31 (29,8)	21 (39,6)
Niedriger HDL-C-Wert[b]	40 (38,5)	18 (34,0)
Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn – n (%)	11 (10,6)	7 (13,2)

Patientencharakteristika	Evolocumab + LLT (N = 104)	Placebo + LLT (N = 53)
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)		
Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom zu Studienbeginn – n (%)		
Erhöhter Taillenumfang	14 (13,5)	8 (15,1)
Triglyzeride ≥ 150 mg / dl	7 (6,7)	2 (3,8)
Niedriger HDL-C-Wert[b]	40 (38,5)	18 (34,0)
Systolischer Blutdruck ≥ 130 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg oder Hypertonie	7 (6,7)	7 (13,2)
Nüchtern-Glukose-Wert ≥ 100 mg / dl	4 (3,8)	3 (5,7)
Patienten mit metabolischem Syndrom zu Studienbeginn (3 oder mehr Risikofaktoren) und ohne Diabetes mellitus Typ II – n (%)	1 (1,0)	3 (5,7)
HeFH Diagnose	104 (100,0)	53 (100,0)
Nachweis einer monogenen FH-Mutation		
Ja – n (%)	72 (69,2)	32 (60,4)
LDL-Rezeptor	70 (67,3)	30 (56,6)
Apo B	2 (1,9)	1 (1,9)
PCSK9 Funktionszuwachs	0 (0,0)	1 (1,9)
Nein – n (%)	32 (30,8)	21 (39,6)
Simon-Broome-Kriterien	9 (8,7)	7 (13,2)
DLCN-Kriterien	22 (21,2)	10 (18,9)
MEDPED-Kriterien	1 (1,0)	4 (7,5)

a: Wenn der berechnete LDL-C-Wert < 40 mg/dl liegt, wird dieser durch den LDL-C-Wert mittels Ultrazentrifugation der gleichen Blutprobe ersetzt, sofern dieser Wert vorhanden ist.

b: ein niedriger HDL-C-Wert war definiert als HDL-C-Wert < 40 mg/dl.

c: Der LDL-C-Wert zu Studienbeginn ist definiert als der Mittelwert der LDL-C-Werte zu Screening und Studientag 1 (vor Behandlung). Bei Screening wiesen alle Patienten einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl gemäß Einschlusskriterium auf. Wenige Patienten (n = 7 [Evolocumab] bzw. n = 6 [Placebo]) hatten zu Studientag 1 einen LDL-C-Wert < 130 mg/dl, wodurch der berechnete LDL-C-Wert zu Studienbeginn auch unter 130 mg/dl liegen kann.

ApoB: Apolipoprotein B; DLCN: Dutch Lipid Clinic Network; FH: Familiäre Hypercholesterinämie; HDL-C: High-density Lipoprotein Cholesterin; HeFH: familiäre heterozygote Hypercholesterinämie; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL: Low density Lipoprotein; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); Max: Maximum; Min: Minimum n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: [Amgen 2021b]

Tabelle 4-12: Charakterisierung der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation a1)

	Evolocumab + LLT (N = 104)	**Placebo + LLT (N = 53)**
Patienten, die lipidregulierende Arzneimittel eingenommen haben – n (%)	104 (100,0)	53 (100,0)
Statine – n (%)	104 (100,0)	52 (98,1)
Atorvastatin	42 (40,4)	26 (49,1)
Pravastatin	13 (12,5)	6 (11,3)
Rosuvastatin	39 (37,5)	12 (22,6)
Simvastatin	10 (9,6)	8 (15,1)
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder) – n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)
Colesevelam	0 (0,0)	1 (1,9)
Andere Lipidsenker – n (%)	17 (16,3)	9 (17,0)
Ezetimib	13 (12,5)	8 (15,1)
Fischöl	5 (4,8)	2 (3,8)
Phytosterol Nos	1 (1,0)	0 (0,0)

LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung.
Quelle: [Amgen 2021b]

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Statindosierung innerhalb der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Statin – n (%)	**Evolocumab + LLT (N = 104)**	**Placebo + LLT (N = 53)**
Atorvastatin 5 mg	4 (3,8)	2 (3,8)
Atorvastatin 10 mg	13 (12,5)	5 (9,4)
Atorvastatin 20 mg	17 (16,3)	13 (24,5)
Atorvastatin 40 mg	3 (2,9)	2 (3,8)
Atorvastatin 50 mg	0 (0,0)	1 (1,9)
Atorvastatin 60 mg	1 (1,0)	0 (0,0)
Atorvastatin 80 mg	0 (0,0)	1 (1,9)
Atorvastatin 10 mg + Ezetimib	1 (1,0)	1 (1,9)
Atorvastatin 20 mg + Ezetimib	1 (1,0)	0 (0,0)
Atorvastatin 40 mg + Ezetimib	0 (0,0)	1 (1,9)
Pravastatin 10 mg	0 (0,0)	2 (3,8)
Pravastatin 20 mg	5 (4,8)	2 (3,8)

Statin – n (%)	Evolocumab + LLT (N = 104)	Placebo + LLT (N = 53)
Pravastatin 40 mg	2 (1,9)	1 (1,9)
Pravastatin 10 mg + Ezetimib	1 (1,0)	1 (1,9)
Pravastatin 20 mg + Ezetimib	1 (1,0)	0 (0,0)
Pravastatin 40 mg + Ezetimib	1 (1,0)	0 (0,0)
Rosuvastatin 5 mg	11 (10,6)	4 (7,5)
Rosuvastatin 10 mg	11 (10,6)	5 (9,4)
Rosuvastatin 20 mg	8 (7,7)	0 (0,0)
Rosuvastatin 40 mg	1 (1,0)	0 (0,0)
Rosuvastatin 10 mg + Ezetimib	0 (0,0)	1 (1,9)
Rosuvastatin 15 mg + Ezetimib	1 (1,0)	0 (0,0)
Rosuvastatin 20 mg + Ezetimib	3 (2,9)	1 (1,9)
Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib	3 (2,9)	1 (1,9)
Simvastatin 5 mg	0 (0,0)	1 (1,9)
Simvastatin 10 mg	5 (4,8)	2 (3,8)
Simvastatin 20 mg	4 (3,8)	2 (3,8)
Simvastatin 30 mg	1 (1,0)	1 (1,9)
Simvastatin 40 mg	0 (0,0)	1 (1,9)
Simvastatin 20 mg + Ezetimib	0 (0,0)	1 (1,9)
Anderes Statin[a]	5 (4,8)	0 (0,0)
Anderes Statin[a] + Ezetimib	1 (1,0)	0 (0,0)

a: Der Begriff „anderes Statin“ subsummiert die Anwendung von Atorvastatin (in Kombination mit Ezetimib; n = 1), Rosuvastatin (n = 1) und Pravastatin (n = 3) in einer anderen Dosierung als dem üblichen täglichen Behandlungsregime. Weiterhin wurde bei einem Patienten, welcher Atorvastatin erhalten hat, kein Dosierungsintervall erfasst.

LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

Quelle: [Amgen 2021c]

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Statinintensität innerhalb der optimierten lipidsenkenden Therapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – a1) Patientenpopulation

Statinintensität gemäß ACC / AHA-Klassifizierung[a], n (%)	**Evolocumab + LLT (N = 104)**	**Placebo + LLT (N = 53)**
Hohe[b] Statinintensität	19 (18,3)	7 (13,2)
Moderate[c] Statinintensität	63 (60,6)	35 (66,0)
Geringe[d] Statinintensität	21 (20,2)	10 (18,9)
Unbekannte[e] Statinintensität	1 (1,0)	0 (0,0)

a: Die Einteilung der Statinintensität fand gemäß ACC / AHA-Klassifikation statt und basiert auf Dosierungen und Intensitäten für Erwachsene.

b: Eine hohe Statinintensität ist definiert als ≥ 40 mg Atorvastatin, ≥ 20 mg Rosuvastatin oder ≥ 80 mg Simvastatin, jeweils einmal täglich.

c: Eine moderate Statinintensität ist definiert als 10 bis < 40 mg Atorvastatin, fünf bis < 20 mg Rosuvastatin, 20 bis < 80 mg Simvastatin, ≥ 40 mg Pravastatin, ≥ 40 mg Lovastatin, 80 mg Fluvastatin oder ≥ zwei mg Pitavastatin, jeweils einmal täglich.

d: Eine niedrige Statinintensität ist definiert als < 10 mg Atorvastatin, < fünf mg Rosuvastatin, < 20 mg Simvastatin, < 40 mg Pravastatin, < 40 mg Lovastatin, < 80 mg Fluvastatin oder < zwei mg Pitavastatin, jeweils einmal täglich.

e: Eine unbekannte Statinintensität ist definiert als eine abweichende Dosishäufigkeit bzw. Dosierung, mittels welcher die tägliche Gesamtdosis in mg nicht abgeleitet werden kann.

Für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie je Patient ist ausschließlich die Verträglichkeit des Patienten und die Einschätzung des Arztes entscheidend. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann und somit auch eine bereits optimierte Therapie keine weitere Therapieintensivierung erfordern muss.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

Quelle: [Amgen 2021b]

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Exposition gegenüber der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

	Evolocumab + LLT (N = 104)	**Placebo + LLT (N = 53)**
Expositionsdauer (Monate) [a]		
Mittelwert (SD)	5,48 (0,43)	5,53 (0,09)
Median	5,55	5,55
Min; Max	1,87; 5,75	5,06; 5,72

	Evolocumab + LLT (N = 104)	**Placebo + LLT (N = 53)**
Anzahl an erhaltenen Verabreichungen der Studienmedikation – n (%)		
1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	1 (1,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)
4	1 (1,0)	0 (0,0)
5	4 (3,8)	2 (3,8)
6	98 (94,2)	51 (96,2)
Dauer der Studienexposition (Monate) [b]		
Mittelwert (SD)	5,61 (0,14)	5,66 (0,28)
Median	5,55	5,59
Min, Max	5,36; 6,47	5,06; 7,00

a: Expositionsdauer (Monate) = [(Datum der letzten Dosis der Studienmedikation + 28 Tage oder Datum des Studienendes) – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1] / 365,25 * 12.

b: Studienexposition (Monate) = (Datum des Studienendes – Datum der Randomisierung + 1) / 365,25 * 12.

LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: [Amgen 2021b]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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 HAUSER-RCT

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III Studie. Ziel war es, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer 24-wöchigen Evolocumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät, bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH zu untersuchen.

Zeitraum und rekrutierte Patienten

Von den 202 Studienteilnehmern, die an der Screeningphase teilgenommen haben, wurden zwischen dem 24. März 2016 und dem 30. Mai 2019 insgesamt 158 Studienteilnehmer in die Studie rekrutiert und im Verhältnis 2:1 den beiden Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (105 Studienteilnehmer in den Evolocumab-Arm bzw. 53 Studienteilnehmer in den Placebo-Arm). Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika (Tabelle 4-11) sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar und somit als hinreichend balanciert zu bewerten. Am 25. November 2019 schloss der letzte Studienteilnehmer seine letzte Visite ab, wodurch die Studie planmäßig beendet wurde. Die finalen Analysen basieren auf einer Datenbankauswertung vom 25. Februar 2020. Durchgeführt wurde die Studie weltweit in 23 Ländern an 47 Studienzentren.

Rekrutiert wurden weibliche und männliche Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer diagnostizierten HeFH, die eine optimierte LLT gemäß den am Standort des Studienzentrums gültigen Leitlinien erhalten haben. Die optimierte LLT wurde nach individuellen Einschätzungen des behandelnden Arztes definiert, wenn nach dessen Ansicht keine weitere Therapieintensivierung möglich ist oder benötigt wird. Zudem musste die LLT für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabil gewesen sein. Weiterhin mussten die Studienteilnehmer einen Nüchtern-LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol / l) und einen Nüchtern-Triglyzerid-Wert von ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l), bestimmt durch ein Zentrallabor, bei Screening aufweisen.

Folgende Patienten waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet: Patienten mit einer HoFH, einem kürzlich neu-diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 1 (innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung) oder einem schlecht kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c > 8,5 %), einer Lipidapherese innerhalb der letzten 12 Wochen, einer vorherigen Einnahme von Mipomersen oder Lomitapid in den letzten fünf Monaten oder einer vorherigen Behandlung mit Evolocumab oder jeglichem anderen Prüfsubstanz / Antikörper zur Inhibierung der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9).

Studienmedikation

Die Studienteilnehmer im Interventionsarm erhielten einmal pro Monat 420 mg Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät. Die Studienmedikation wurde in Form einer sterilen und konservierungsmittelfreien Lösung mittels eines vorgefüllten Autoinjektors (AI/Pen) je drei Injektionen á 140 mg/ml subkutan angewendet. Eine Anwendung der Studienmedikation erfolgte an Tag eins, in Woche vier, acht, 12, 16 und letztmalig in Woche 20. In Woche acht und Woche 16 konnte die Anwendung der Studienmedikation entweder bei einer optionalen Visite am Studienzentrum oder einer nicht-klinischen Einrichtung (z. B. Zuhause) stattfinden. Die Studienteilnehmer bzw. die Bezugspersonen (oder qualifizierte medizinische Fachkraft außerhalb des Studienzentrums) durften die subkutane Injektion selbständig anwenden, sofern ausreichend Erfahrung mit der subkutanen Injektion vorlag und die erste Selbstinjektion am Studienzentrum unter Aufsicht durchgeführt wurde. Die Visiten an Tag eins und in Woche 24 sollten ungefähr zur gleichen

Tageszeit (acht Uhr) stattfinden, da der gemessene Hormonspiegel tageszeitlichen Schwankungen unterliegen kann.

Die Studienteilnehmer im Vergleichsarm erhielten zusätzlich zur fettarmen Diät und optimierten LLT eine einmal monatliche subkutane Placebo-Injektion von drei AI / Pen mit je 1,0 ml Lösung. Die Placebo-Medikation war im Aussehen identisch mit dem Evolocumab AI / Pen und wurde in der gleichen Frequenz und Häufigkeit angewendet. Analog zum Interventionsarm sollte die erste und letzte Visite jeweils zur gleichen Tageszeit, am besten um 8 Uhr morgens, stattfinden.

Neben der Einnahme der jeweiligen Studienmedikation mussten alle Studienteilnehmer ihre optimierte lipidsenkenden Therapie und fettarme Diät während der Studiendauer beibehalten. Als medikamentöse LLT galt primär die Behandlung mit Statinen sowie weiterhin mittels Cholesterinresorptionshemmern, Anionenaustauscher oder deren Kombinationen.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Zu den sekundären Studienendpunkten gehörten die durchschnittliche prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und dem Mittelwert aus Woche 22 und Woche 24, die Veränderung des LDL-C-Wertes in Woche 24 gegenüber dem LDL-C zu Studienbeginn sowie die prozentuale Veränderung des nicht-high-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C), Apolipoprotein B (ApoB), Gesamtcholesterin / HDL-C-Verhältnisses und ApoB / Apolipoprotein A1 (ApoA1)-Verhältnisses zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Neben der Untersuchung der Sicherheit wurde die neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Test zwischen Studienbeginn und Woche 24 sowie die Inzidenz an Antikörpern gegenüber Evolocumab (bindend und neutralisierend) und die Serumkonzentration von Evolocumab je Visite erhoben.

Für den primären Endpunkt der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wurden die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert: LDL-C-Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Ethnizität, geographische Region, Glukosetoleranz-Status, PCSK9-Level zu Studienbeginn und lipidsenkende Hintergrundtherapie / Statinintensität.

Optimierte lipidsenkende Therapie

Alle Studienteilnehmer erhielten eine optimierte lipidsenkende Therapie nach Maßgabe des Arztes, welche mit Ausnahme von einem Studienteilnehmer im Placebo-Arm mindestens ein Statin (100,0 % [Evolocumab] vs. 98,1 % [Placebo]) umfasste (Tabelle 4-12). Ein Studienteilnehmer (1,9 %) im Kontrollarm erhielt ausschließlich eine LLT mit Ezetimib. Atorvastatin war das in beiden Behandlungsarmen am häufigsten angewendete Statin (40,4 % [Evolocumab] vs. 49,1 % [Placebo]), gefolgt von Rosuvastatin (37,5 % [Evolocumab] bzw. 22,6 % [Placebo]). Der Anteil an Studienteilnehmern, die Simvastatin (9,6 % [Evolocumab] vs.

15,1 % [Placebo]) oder Pravastatin (12,5 % [Evolocumab] vs. 11,3 % [Placebo]) erhielten, war in etwa vergleichbar. Weiterhin erhielten 12,5 % der mit Evolocumab behandelten Studienteilnehmer und 15,1 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Kombinationstherapie mit Ezetimib.

Die Einteilung der Statinintensität in die Kategorien gering, moderat und hoch fand anhand der Klassifizierung der American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) statt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass dieser Klassifikation Dosierungen und Intensitätskriterien für Erwachsene zugrunde liegen. Der Großteil der Studienteilnehmer erhielt eine moderate oder hohe Statinintensität (Tabelle 4-14). Über die Studiendauer von 24 Wochen wurden keine Veränderungen der optimierten lipidsenkenden Therapie berichtet.

Die Einschätzung der optimierten lipidsenkenden Therapie sowie die Festlegung, dass keine Therapieintensivierung erforderlich war, erfolgte durch den Prüfarzt auf patientenindividueller Ebene vor Randomisierung. Eine maximal tolerierte Dosis eines Studienteilnehmers kann nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden. Dies wird unter anderem durch die in der Studie HAUSER-RCT eingesetzten Dosierungen der Statine bestätigt (Tabelle 4-13). So stehen aufgrund des Fehlens klar definierter Kriterien für eine Therapieeskalation in den Fachinformationen und Leitlinien [CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Mach 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Ratiopharm 2021c, DGK 2019] die individuellen Therapieziele des pädiatrischen Patientenkollektivs im Vordergrund. Gleichzeitig erhielten 6,4 % (bzw. 50,0 % bezogen auf die Studienteilnehmer mit einer Ezetimib Kombinationstherapie) der Studienteilnehmer eine Kombinationstherapie mit Ezetimib auch bei niedrigeren Statindosierungen als der maximal zugelassenen Dosis. Dies bestätigt, dass eine maximal tolerierte Therapie nicht mit der Maximaldosis eines Statins gleichgesetzt werden kann und die Therapie bereits patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes unter Nutzung aller möglichen Optionen maximiert bzw. optimiert war. Im vorliegenden AWG sind die Verträglichkeit des Studienteilnehmers und die Einschätzung des Prüfarztes die entscheidenden Kriterien für die Beurteilung einer optimierten LLT, welche bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren individuell erfolgen muss.

Da also bei Kindern die Kriterien zur Therapieeskalation innerhalb der Wirkklassen fehlen, entspricht eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der ZVT.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie HAUSER-RCT wurde überwiegend in Europa durchgeführt. Die demographische Verteilung sowie die ethnische Herkunft der Studienpopulation sind mit der deutschen Gesamtpopulation vergleichbar. Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAUSER-RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und placebokontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 erfolgte anhand eines interaktiven Sprachdialogsystems und / oder eines interaktiven Web Response Systems (IVRS / IWRS) auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans. Die Studienteilnehmer wurden anhand des LDL-C-Wertes zu Studienbeginn (< 160 mg/dl [4,1 mmol/l] vs. ≥ 160 mg/dl) und dem Alter bei Studieneinschluss (< 14 Jahre und ≥ 14 Jahre) stratifiziert.

Die Studienteilnehmer und Prüfärzte waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung war die Placebo-Injektion (AI / Pen) im Aussehen identisch zum Evolocumab AI / Pen und wurde in der gleichen Frequenz und Häufigkeit angewendet. Neben der Injektion der jeweiligen Studienmedikation mussten alle Studienteilnehmer ihre optimierte lipidsenkende Therapie und fettarme Diät nach Maßgabe des Arztes während der Studiendauer beibehalten.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			**QoL**	**Sicherheit**
	Gesamt-mortalität[a]	Veränderung des LDL-C-Wertes	Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test)	CEC bestätigte klinische oder kardiovaskuläre Ereignisse[a]		
HAUSER-RCT	ja	ja	ja	ja	nein	ja

a: erhoben anhand der Sicherheit über die aufgetretenen Todesfälle.
CEC: Clinical events committee; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Auswertungszeitraum

Der Studie HAUSER-RCT liegt mit 24 Wochen eine im Protokoll definierte feste Studiendauer zugrunde. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsarmen durchschnittlich 5,5 Monate. Die Studiendauer war mit 5,6 Monaten (Evolocumab) bzw. 5,7 Monate (Placebo) vergleichbar (Tabelle 4-15) [Amgen 2021b]. Alle Endpunkte wurden zu Woche 24 ausgewertet, sodass die Beobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte identisch waren und keine Adjustierung für Unterschiede in der Beobachtungsdauer erforderte.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
HAUSER-RCT	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite zu Studienende (je nachdem was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesursache statt. Erhebung Die Erhebung der UE fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Eine Dokumentation dieser erfolgte bei Visite zu Studienbeginn, in Woche 4, 8, 12, 16, 20, 22 und Woche 24. Die Dokumentation in Woche 8 und Woche 16 erfolgte ausschließlich bei Durchführung der Visite im Studienzentrum. Auswertung Für die Gesamtmortalität erfolgte eine dichotome Auswertung (RR, OR, ARR) auf Basis des FAS. Durch die Erhebung im Rahmen der Sicherheit erfolgte die Zuordnung zum FAS gemäß dem „as-treated“-Prinzip.
ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). Quelle: [Amgen 2021b]	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
HAUSER-RCT	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HAUSER-RCT wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und / oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated“-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Damit wurde das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Todesfälle								
HAUSER -RCT	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020
a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.
b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko.
Quelle: [Amgen 2021b]

In der Studie HAUSER-RCT sind keine Todesfälle aufgetreten.

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.

Da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes" – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des LDL-C-Wertes“

Studie	Operationalisierung
HAUSER-RCT	Die Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurde anhand nachfolgender Auswertungen dargestellt: • Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes • Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl Erhebung Die Erhebung des Nüchtern-LDL-C-Wertes erfolgte bei den Studienteilnehmern bei Screening, zu Studienbeginn, in Woche 12, 22 und Woche 24. Die Blutproben mussten vor Anwendung der Studienmedikation entnommen werden. Die Berechnung der LDL-C-Werte erfolgte mittels eines reflexiven Ansatzes anhand der Friedewald-Formel. Bei LDL-C-Werten < 40 mg/dl oder Triglyzerid-Werten > 400 mg/dl wurde der berechnete Wert durch den mittels Ultrazentrifugation ermittelten LDL-C-Wert derselben Blutprobe ersetzt. Schwellenwert Der Schwellenwert für die Auswertung des Anteils an Patienten mit einer Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl orientiert sich an der aktuellen ESC / DGK-Leitlinie. Diese empfiehlt bei Kindern ab einem Alter von 10 Jahren mit einer familiären Hypercholesterinämie einen LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl [Mach 2020, DGK 2019]. Auswertung Die Auswertung zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes basierte auf einem MMRM-Modell auf Basis des FAS. Der Beurteilung des Anteils an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl erfolgte anhand einer dichotomen Auswertung (RR, OR, ARR) auf Basis des FAS. Sensitivitätsanalyse Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten, welche die Visite zu Woche 24 nach dem präspezifizierten Zeitfenster durchgeführt haben, berücksichtigt. Die zugrundeliegende Methodik der Auswertungen entspricht derjenigen der Primäranalyse.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V.; ESC: European Society of Cardiology; FAS: Full-Analysis-Set, LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Quelle: [Amgen 2021b]

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
HAUSER-RCT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HAUSER-RCT wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und / oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Neben der Sicherstellung der verblindeten Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Veränderung des LDL-C-Wertes, erfolgte die Bestimmung der LDL-C-Werte anhand klar definierter Kriterien (Friedewald Formel bzw. Ultrazentrifugation). Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	Evolocumab + LLT			Placebo + LLT			Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	N[a]	Mittelwert (SD) zu Baseline	Veränderung zu Woche 24 LS-Mean (SE)[b]	N[a]	Mittelwert (SD) zu Baseline	Veränderung zu Woche 24 LS-Mean (SE)[b]	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert[c]	Hedges´ g [95 %-KI]
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes								
HAUSER-RCT	96[d]	185,0 (45,0)[e]	-44,22 (2,29)	44[d]	183,0 (47,2)[e]	-6,70 (2,75)	-38,30 [-45,54; -31,06] p < 0,0001	-1,76 [-2,17; -1,34]
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes – Sensitivitätsanalyse								
HAUSER-RCT	102[f]	185,0 (45,0)[e]	-44,68 (2,15)	50[f]	183,0 (47,2)[e]	-4,68 (3,00)	-40,00 [-47,09; -32,91] p < 0,0001	-1,89 [-2,29; -1,48]

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020

War der LDL-C-Wert < 40 mg/dl oder der Triglyzerid-Wert > 400 mg/dl, so wurde der berechnete LDL-C-Wert durch den ermittelten LDL-C-Wert mittels Ultrazentrifugation derselben Blutprobe, sofern verfügbar, ersetzt.

a: Anzahl an Patienten mit einem ausgewerteten LDL-C-Wert zu Woche 24.

b: Das MMRM beinhaltet die Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren des Alters und LDL-C-Wert bei Screening, die geplante Visite und die Interaktion aus Behandlung und geplanter Visite als Kovariaten. Das Modell basiert auf einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

c: Der adjustierte p-Wert basiert auf einer Kombination aus sequentiellem Testen und der Hochberg-Prozedur zur Kontrolle des Signifikanzlevels des primären und der sekundären Endpunkte.

d: Für wenige Patienten fand die Visite zu Woche 24 geringfügig nach (Studientag 176 bis 180) dem Zeitfenster der Woche 24-Visite (Studientag 162 bis 175) statt. Die ermittelten LDL-C-Werte zu Woche 24 dieser Patienten gehen dementsprechend nicht in die Auswertung ein, allerdings berücksichtigt das MMRM-Modell die Werte dieser Patienten zu den vorherigen Visiten.

e: Die Werte zu Baseline basieren auf allen im FAS eingeschlossenen Patienten (104 Patienten im Evolocumab + LLT-Arm und 53 Patienten im Placebo + LLT-Arm)

f: In der Sensitivitätsanalyse werden die LDL-C-Werte der 12 Patienten (6 Patienten je Behandlungsarm) zu Woche 24 einbezogen, welche kurz nach dem im Protokoll präspezifizierten Zeitfenster die Woche 24-Visite abgehalten haben.

KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: [Amgen 2021b, Amgen 2020a, Amgen 2021d, Amgen 2021e]

Die Behandlung mit Evolocumab führte in Woche 24 zu einer prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes um 44,2 % im Vergleich zu Studienbeginn. Zum gleichen Auswertungszeitpunkt ergab sich im Kontrollarm unter der Placebo-Behandlung lediglich eine prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes um 6,7 %. Die Behandlung mit Evolocumab zeigte gegenüber Placebo eine deutlich höhere prozentuale und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Wertes um 38,3 % im vorliegenden pädiatrischen Patientenkollektiv (LS-Mean Differenz: -38,3 % (95 %-KI [-45,5; -31,1]), p < 0,0001). Der Unterschied erwies sich zudem auf Basis des Hedges´g als klinisch relevant (Hedges´g: -1,8 (95 %-KI [-2,2; -1,3])) (Tabelle 4-23).

Die Reduktion des LDL-C-Wertes setzt unter der Behandlung mit Evolocumab unmittelbar nach der Anwendung ein und blieb über den gesamten Behandlungszeitraum stabil. Bei den Studienteilnehmern im Placebo-Behandlungsarm zeigt sich hingegen keine klinisch bedeutsame prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes (Abbildung 3). Die Abnahme der prozentualen Veränderung im Evolocumab-Behandlungsarm zu Woche 24 lässt sich durch das Ende des Dosierungsintervalls begründen. Bei Betrachtung der prozentualen Veränderung über das gesamte Dosierungsintervall (Mittelwert aus Woche 22 und Woche 24) ergibt sich eine Differenz der prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes um 42,1 % zwischen den Behandlungsarmen [Amgen 2021b].

In der Auswertung des primären Studienendpunktes, der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes, wiesen insgesamt 17 Studienteilnehmer (acht Studienteilnehmer im Evolocumab-Arm und neun Studienteilnehmer im Placebo-Arm) zu Woche 24 fehlende Werte auf. Jeweils sechs Studienteilnehmer pro Behandlungsarm führten die Studienvisite zu Woche 24 erst nach dem gemäß statistischem Analyseplan präspezifizierten Zeitfenster (Tag 162 bis einschließlich Tag 175) durch, sodass die erhobenen LDL-C-Werte nicht in der Primäranalyse berücksichtigt wurden. Die Beurteilung eines Studienteilnehmers fand zudem vor dem präspezifiziertem Zeitfenster statt und wurde folglich der Visite in Woche 22 zugeordnet. Weiterhin wurden die Blutproben von drei Studienteilnehmern nicht ausgewertet, da sich diese außerhalb der Stabilitätszeit der Blutprobe befanden. Bei einem Studienteilnehmer wurde in Woche 24 keine Blutprobe entnommen. Demnach konnten die LDL-C-Werte dieser Studienteilnehmer zu Woche 24 nicht in der Auswertung herangezogen werden. Allerdings gehen die 17 Studienteilnehmer im Rahmen des „Mixed effect Model Repeat Measurement“ (MMRM)-Modells mit den vorherigen Visiten in die Auswertung ein.

Die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie HAUSER-OLE bestätigen im zugrunde liegenden Patientenkollektiv eine dauerhafte und stabile Reduktion der erhöhten LDL-C-Werte unter Evolocumab (Abbildung 4) [Amgen 2020b].

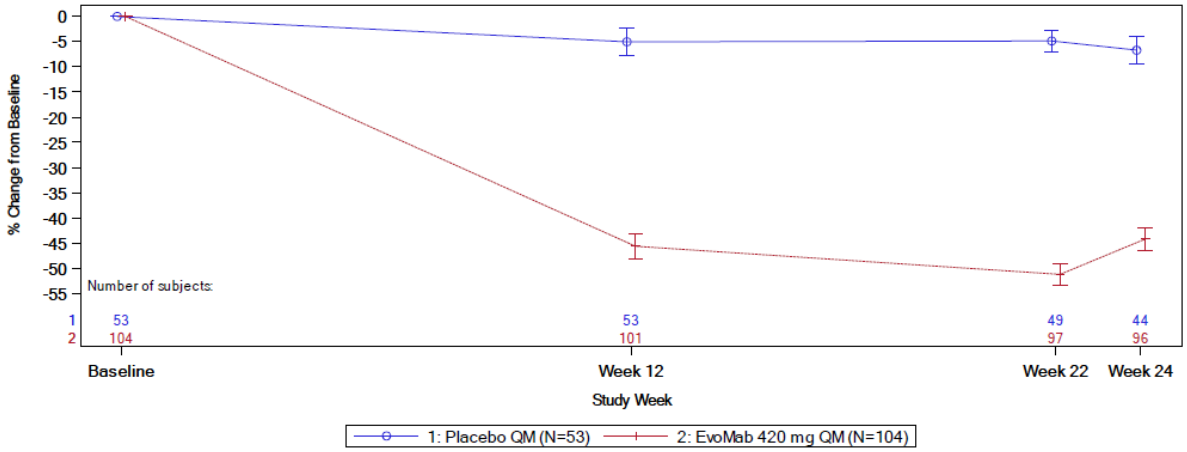

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 – Patientenpopulation a1)
Evolocumab-Studienteilnehmer werden anhand der roten Linie dargestellt.
Quelle: [Amgen 2021b]

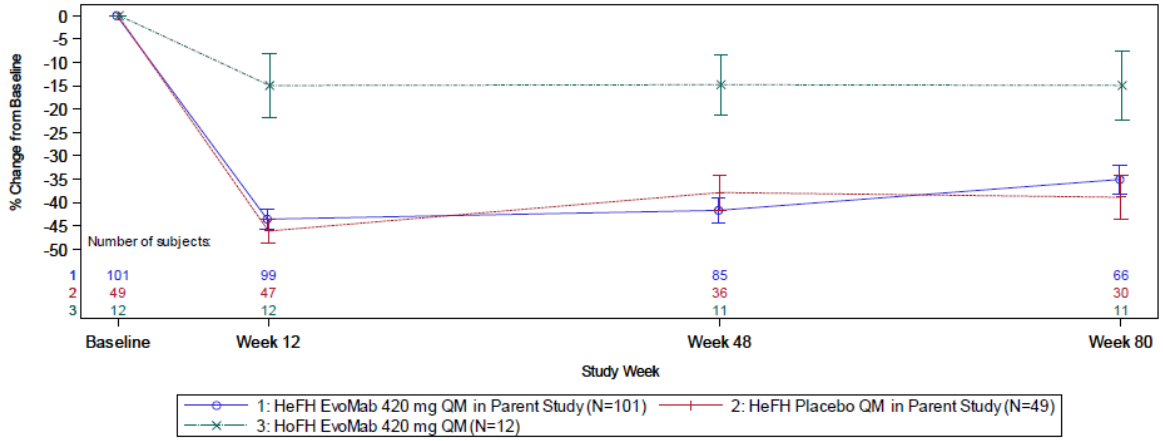

Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 80 im Rahmen der Extensionsstudie HAUSER-OLE – Patientenpopulation a1)
Evolocumab-Studienteilnehmer der Hauser-RCT mit einer HeFH werden anhand der blauen Linie dargestellt.
Eingeschlossen wurden weibliche und männliche HeFH-Patienten, die vorher an der Studie HAUSER-RCT teilnahmen und kein behandlungsbedingtes SUE aufwiesen.
Bei Studienteilnehmern, die an der Studie HAUSER-RCT teilgenommen haben und für die Werte zu Studienbeginn aus der Studie HAUSER-RCT vorlagen, wurden diese als die Werte zu Studienbeginn für die Studie HAUSER-OLE definiert. Sofern die Studienteilnehmer nicht an der Studie HAUSER-RCT teilgenommen haben oder bei denen keine Werte zu Studienbeginn aus der Studie HAUSER-RCT vorlagen, wurden die Werte zu Studienbeginn aus der Studie HAUSER-OLE herangezogen.
Quelle: [Amgen 2020b]

Im Rahmen der posthoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden 12 Patienten mit Visite zu Woche 24 nach dem präspezifizierten Zeitfenster in die Auswertung eingeschlossen. Mit einer LS-Mean Differenz von -40,0 (95 %-KI [-47,1; -32,9]) und einem p-Wert < 0,0001 ergab sich – analog zur Primäranalyse – eine statistisch signifikante und klinisch relevante prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes unter Evolocumab zu Woche 24 (Hedges´g: -1,9 (95 %-KI [-2,3; -1,5])).

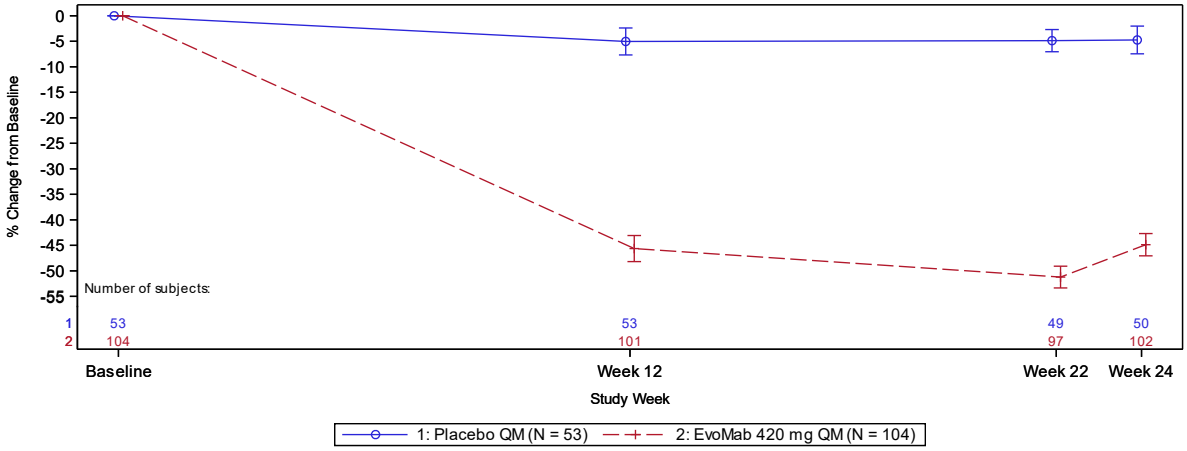

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 – Sensitivitätsanalyse – Patientenpopulation a1)
Evolocumab-Studienteilnehmer werden anhand der roten Linie dargestellt.
Quelle: [Amgen 2021e]

Auch die a priori definierten Sensitivitätsanalysen auf Basis des CAS (LS-Mean Differenz: -37,9 (95 %-KI [-45,6; -30,3]), p < 0,0001) sowie anhand eines nicht-parametrischen Modells auf Basis des CAS (LS-Mean Differenz: -42,1 (95 %-KI [-51,4; -32,9]), p < 0,0001) belegen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse [Amgen 2021b].

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl zu Woche 24								
HAUSER -RCT	89[d]	65 (73,0)	38[d]	7 (18,4)	11,99 [4,66; 30,84]	3,96 [2,01; 7,83]	-54,61[f] [-70,00; -39,22]	< 0,0001
Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl zu Woche 24 – Sensitivitätsanalyse								
HAUSER -RCT	95[e]	69 (72,6)	44[e]	8 (18,2)	11,94 [4,91; 29,05]	3,99 [2,11; 7,57]	-54,45[f] [-68,95; -39,95]	< 0,0001

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

War der LDL-C-Wert < 40 mg/dl oder der Triglyzeride > 400 mg/dl, so wurde der berechnete LDL-C-Wert durch den ermittelten LDL-C Wert mittels Ultrazentrifugation derselben Blutprobe, sofern verfügbar, ersetzt.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung, die zu Studienbeginn den LDL-C-Zielwert noch nicht erreicht hatten.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem (Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung) Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Bei Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurde eine nicht-Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl angenommen.

d: Für wenige Patienten fand die Visite zu Woche 24 geringfügig nach (Studientag 176 bis 180) dem Zeitfenster der Woche 24-Visite (Studientag 162 bis 175) statt. Die ermittelten LDL-C-Werte zu Woche 24 dieser Patienten gehen dementsprechend nicht in die Auswertung ein.

e: In der Sensitivitätsanalyse werden ebenfalls die LDL-C-Werte der Patienten zu Woche 24 einbezogen, welche kurz nach dem im Protokoll definierten Zeitfenster die Woche 24-Visite abgehalten haben.

f: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich um ein Ergebnis zugunsten von Evolocumab, da unter Evolocumab das „Risiko“ für eine Erreichung des LDL-C-Zielwertes höher ist.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko.

Quelle: [Amgen 2021f, Amgen 2021g]

Der deutliche und klinisch relevante Unterschied zugunsten von Evolocumab gegenüber Placebo in der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes spiegelte sich auch im Anteil an Patienten mit einer Erreichung des Zielwertes < 135 mg/dl gemäß ESC / DGK-Leitlinie wider.

Einen LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl erreichten mit Evolocumab insgesamt 73,0 % (65 / 89) der Studienteilnehmer, wohingegen eine Erreichung des Zielwertes unter Placebo lediglich bei 18,4 % (7 / 38) der Studienteilnehmer berichtet wurde. Demnach ergab sich unter Evolocumab eine 12-fach höhere Chance (OR: 12,0 (95 %-KI [4,7; 30,8])) den LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl zu erreichen. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Evolocumab (p < 0,0001).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse einschließlich der 12 Patienten, welche die Visite in Woche 24 außerhalb des präspezifizierten Zeitfenster durchgeführt haben, bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse, auch in der Effektstärke (OR: 11,9 (95 %-KI [4,9; 29,1])).

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.

Da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ – 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 des Endpunkts „Neurokognitive Funktion“

Studie	Operationalisierung
HAUSER-RCT	Die Veränderung der neurokognitiven Funktion zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurde anhand des Cogstate Battery Tests erhoben. Dieser umfasst vier verschiedene neuropsychologische Tests, die von den Studienteilnehmern am Computer innerhalb von 15 bis 20 Minuten durchgeführt werden können [Cogstate 2021a, Cogstate 2021e, Cogstate 2021b, Cogstate 2021d, Cogstate 2021c]: • **Groton Maze Learning Test:** testet die exekutive Funktion mittels eines validierten Labyrinth-Lernparadigmas. Ein niedriger Wert bedeutet eine bessere Leistung. • **One Card Learning Test:** bewertet das visuelle Gedächtnis. Ein hoher Wert gibt eine bessere Leistung an. • **Identification Test:** misst die Aufmerksamkeit mithilfe eines validierten Auswahl-Reaktionszeit-Paradigmas. Ein niedriger Wert bedeutet eine bessere Leistung. • **Detection Test:** dient zur Messung der psychomotorischen Funktion. Ein niedriger Wert bedeutet eine bessere Leistung. Die Konstruktvalidität sowie die Sensitivität aller Tests für die Bestimmung der kognitiven Beeinträchtigungen sowie Veränderungen in der Kognition wurden in der wissenschaftlichen Literatur sowohl bei Kindern als auch bei Jugendlichen nachgewiesen. Der Einsatz hat sich in verschiedenen Kulturen und Sprachgruppen als valide erwiesen [Cogstate 2021a]. Weiterhin wurde der Cogstate Battery Test ebenfalls bereits von regulatorischen Behörden in einer Vielzahl an pädiatrischen Indikationen, einschließlich Epilepsie, neurogene Detrusor-Überaktivität, bipolare Depression, Schizophrenie und Hyponatriämie, akzeptiert. Eine spezifische Validierungsstudie bei Kindern und Jugendlichen mit einer FH liegt nicht vor. Die Übertragbarkeit des Cogstate Battery Tests auf eine FH kann zwar aufgrund ähnlicher Ausprägungsgrade der möglichen Kognitionsstörungsursachen (z. B. Einfluss der neuronalen Integrität) angenommen werden, ist jedoch nicht abschließend zu beurteilen. <u>Erhebung</u> Der Cogstate Battery Test wurde beim Screening, zu Studienbeginn und zu Woche 24

Studie	Operationalisierung
	durchgeführt. Auswertung Die Auswertung der neurokognitiven Funktion erfolgte anhand der Mittelwertdifferenz zwischen Studienbeginn und Woche 24 auf Basis des FAS. Durch die Erhebung im Rahmen der Sicherheit erfolgte die Zuordnung zum FAS gemäß dem „as-treated"-Prinzip.
FAS: Full-Analysis-Set; FH: Familiäre Hypercholesterinämie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). Quelle: [Amgen 2021b]	

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 für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion" 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
HAUSER-RCT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HAUSER-RCT wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und / oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt neurokognitive Funktion ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion anhand des Cogstate Battery Tests“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab + LLT**			**Placebo + LLT**			**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.**	**Veränderung zu Woche 24 LS-Mean (SE)[c] in Log10 msek.**	**N[a]/N[b]**	**Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.**	**Veränderung zu Woche 24 LS-Mean (SE)[c] in Log10 msek.**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert[d] in Log10 msek.**	**Hedges´ g [95 %-KI] in Log10 msek.**
Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Detection Test)								
HAUSER-RCT	95/104	-0,4 (1,5)	0,2 (0,1)	45/53	-0.0 (1,6)	-0,1 (0,2)	0,34 [-0,10; 0,78] p = 0,1309	0,32 [-0,04; 0,68]
Cogstate Battery Test – Total Errors (Groton Maze Learning Test)								
HAUSER-RCT	95/103	-0,0 (1,1)	0,4 (0,1)	45/53	0,2 (1,0)	0,4 (0,1)	0,06 [-0,23; 0,35] p = 0,6865	0,15 [-0,21; 0,50]
Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Identification Test)								
HAUSER-RCT	95/104	-0,6 (1,4)	0,3 (0,1)	45/53	-0,2 (1,4)	-0,0 (0,1)	0,33 [0,00; 0,66] p = 0,0482	0,47 [0,11; 0,83]
Cogstate Battery Test – Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One Card Learning Test)								
HAUSER-RCT	96/104	0,4 (2,0)	0,1 (0,1)	45/53	0,4 (1,7)	0,2 (0,2)	-0,07 [-0,51; 0,38] p = 0,7638	-0,09 [-0,44; 0,27]

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Woche 24.

b: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Baseline.

c: Die Least square Mean entstammen der Kovarianzanalyse mit der Veränderung gegenüber Studienbeginn als Ansprechen und Behandlungsgruppe, Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung als Kovariaten.

d: Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied und dem Standardfehler des ANCOVA-Modells (unter Verwendung des PROC GLM in SAS)

KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); LS: Least Square; msek: Millisekunde; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: [Amgen 2021h, Amgen 2021d]

In der Beurteilung der neurokognitiven Funktion anhand des Cogstate Battery Tests ergab sich in drei der vier Tests (Detection Test [p = 0,1309], Groton Maze Learning Test [p = 0,6865], One Card Learning Test [p = 0,7638]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo.

In Bezug auf den Identification Test konnte im Evolocumab-Behandlungsarm in Woche 24 gegenüber Studienbeginn eine Zunahme um durchschnittlich 0,3 Log10 Millisekunden (msek.) (Standardfehler: 0,1) beobachtet werden. Im Placebo-Arm ergab sich zur gleichen Zeit eine Veränderung von durchschnittlich -0,0 Log10 msek. (Standardfehler: 0,1). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Evolocumab (LS-Mean Differenz: 0,3 (95 %-KI [0,0; 0,7]), p =0,0482). Dieser Unterschied ist jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen, da bei Ermittlung des Effektschätzers für eine klinisch relevante Differenz die Untergrenze des Konfidenzintervalls (KI) zum Punktschätzer nicht vollständig oberhalb des Schwellenwertes von + 0,2 liegt: Hedges´g = 0,5 (95 %-KI [0,1; 0,8]).

Die Auswertungen zu den Befunden aus den Untersuchungen zur neurokognitiven Funktion in Woche 24 ergab insgesamt keine klinisch relevanten Auffälligkeiten. Bei allen Studienteilnehmer beider Behandlungsarme wurden die Tests des motorischen sowie sensorischen Systems, der Koordination, des Gangs und der Reflexe als normal beurteilt.

Dass es trotz höherer Wirksamkeit unter Evolocumab im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Verschlechterung der neurokognitiven Funktion kommt, spiegelt sich auch im fehlenden Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse „neurokognitive Ereignisse“ wider (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

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.

Da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „CEC bestätigte klinische Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HAUSER-RCT	Die nachfolgenden Ereignisse wurden als klinisches bzw. kardiovaskuläres Ereignis nach Bestätigung durch ein unabhängiges Komitee gewertet: • Tod jeglicher Ursache • kardiovaskulärer Tod • Myokardinfarkt • Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris • Koronare Revaskularisierung • Schlaganfall • Transitorische ischämische Attacke • Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz Erhebung Die Erhebung der UE sowie der kardiovaskulären Ereignisse fand zu Studienbeginn, in Woche 4, 8, 12, 16, 20, 22 und Woche 24 statt. Die Erfassung der UE und kardiovaskulären Ereignisse in Woche 8 und Woche 16 erfolgte ausschließlich bei Durchführung der Visite im Studienzentrum. Auswertung Für den Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ erfolgte eine dichotome Auswertung (RR, OR, ARR) auf Basis des FAS. Durch die Erhebung im Rahmen der Sicherheit erfolgte die Zuordnung zum FAS gemäß dem „as-treated“-Prinzip.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CEC: Clinical events committee; FAS: Full-Analysis-Set; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021b]	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAUSER-RCT	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HAUSER-RCT wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und / oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Die Bewertung der klinischen bzw. kardiovaskulären Ereignisse erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes Komitee, eine mögliche Verzerrung kann somit ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CEC bestätigte klinische Ereignisse ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „CEC bestätigte klinische Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
CEC bestätigte klinische Ereignisse								
HAUSER -RCT	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.
a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.
b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CEC: Clinical events committee; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko.
Quelle: [Amgen 2021b]

In der Studie HAUSER-RCT sind in beiden Studienarmen über die gesamte Studiendauer keine klinischen bzw. kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten.

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.

Da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung

HAUSER-RCT	Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis oder der Visite zu Studienende, je nachdem was zuletzt eintrat, auftraten.
	UE wurden innerhalb der Studie HAUSER-RCT gemäß MedDRA Version 22.1 in die entsprechenden SOC und PT kodiert. Die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03.
	Die folgenden Sicherheitsendpunkte werden im Ergebnisabschnitt dargestellt:
	• UE
	• Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)
	• Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
	• Schwerwiegende UE (SUE)
	• Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
	• AESI – Hypersensitivität („Narrow“- und „Broad“-Definition), Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“- und „Broad“-Definition) und neurokognitive Ereignisse, differenziert nach:
	  o UE
	  o Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)
	  o Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
	  o Schwerwiegende UE (SUE)
	• UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm oder bei 10 Studienteilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmer

Studie	Operationalisierung
	in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) Die Darstellung von UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die einer Progression bzw. Exazerbation zugeordnet werden, waren im vorliegenden AWG nicht möglich. Erhebung Die Erhebung der UE fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Eine Dokumentation dieser erfolgte bei Visite zu Studienbeginn, in Woche 4, 8, 12, 16, 20, 22 und Woche 24. Die Dokumentation in Woche 8 und Woche 16 erfolgte ausschließlich bei Durchführung der Visite im Studienzentrum. Auswertung Für den Endpunkt „Sicherheit“ erfolgte eine dichotome Auswertung (RR, OR, ARR) auf Basis des FAS. Durch die Erhebung im Rahmen der Sicherheit erfolgte die Zuordnung zum FAS gemäß dem „as-treated“-Prinzip.
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AWG: Anwendungsgebiet; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021b]	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ 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
HAUSER-RCT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HAUSER-RCT wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer

als auch das behandelnde Personal und / oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Die Kodierung der UE erfolgte anhand MedDRA Version 22.1 sowie die Klassifizierung anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR[c] [95 %-KI]**	**RR[c] [95 %-KI]**	**ARR[c, d] in % [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
UE								
HAUSER -RCT	104	64 (61,5)	53	34 (64,2)	0,89 [0,45; 1,78]	0,96 [0,75; 1,23]	2,61 [-13,33; 18,55]	0,8619
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)								
HAUSER -RCT	104	63 (60,6)	53	34 (64,2)	0,86 [0,43; 1,70]	0,94 [0,73; 1,22]	3,57 [-12,39; 19,54]	0,7298
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
HAUSER -RCT	104	4 (3,8)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-3.85 [-7,54; -0,15]	0,3008
SUE								
HAUSER -RCT	104	1 (1,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-0,96 [-2,84; 0,91]	1,0000
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE								
HAUSER -RCT	104	1 (1,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-0,96 [-2,84; 0,91]	1,0000

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: OR, RR und ARR inkl. der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels Wald-Methode berechnet.

d: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich bei positiven Werten um ein geringeres Risiko für das Auftreten eines UE sowie bei negativen Werten um ein höheres Risiko für das Auftreten eines UE unter Evolocumab.

e: p-Wert basierend auf einem exakten Fisher-Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2021h]

Bis Woche 24 trat bei 61,5 % (64 / 104) der Studienteilnehmer im Evolocumab-Arm sowie bei 64,2 % (34 / 53) der Studienteilnehmer im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (p = 0,8619). Mit Ausnahme eines Studienteilnehmers unter Evolocumab wiesen alle Studienteilnehmer

ebenfalls mindestens ein nicht schweres UE auf (p = 0,7298). Auch in Bezug auf die schweren (p = 0,3008), schwerwiegenden UE (p = 1,0000) und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE (p = 1,0000) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR[c] [95 %-KI]**	**RR[c] [95 %-KI]**	**ARR[c, d] in % [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Hypersensitivität („Narrow“-Definition)								
HAUSER -RCT	104	4 (3,8)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-3,85 [-7,54; -0,15]	0,3008
Hypersensitivität („Narrow“-Definition) nach Schweregrad								
nicht schwer[f]	104	4 (3,8)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-3,85 [-7,54; -0,15]	0,3008
schwer[f]	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Hypersensitivität („Broad“-Definition)								
HAUSER -RCT	104	7 (6,7)	53	0 (0)	n. b.	n. b.	-6,73 [-11,55; -1,92]	0,0961
Hypersensitivität („Broad“-Definition) nach Schweregrad								
nicht schwer[f]	104	7 (6,7)	53	0 (0)	n. b.	n. b.	-6,73 [-11,55; -1,92]	0,0961
schwer[f]	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: OR, RR und ARR inkl. der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels Wald-Methode berechnet.

d: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich bei positiven Werten um ein geringeres Risiko für das Auftreten eines UE sowie bei negativen Werten um ein höheres Risiko für das Auftreten eines UE unter Evolocumab.

e: p-Wert basierend auf einem exakten Fisher-Test.

f: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko.
Quelle: [Amgen 2021h]

Das AESI Hypersensitivität trat bis Studienende in Woche 24 ausschließlich im Evolocumab-Arm bei vier Studienteilnehmern (3,8 %, „Narrow"-Definition) bzw. sieben Studienteilnehmern (6,7 %, „Broad"-Definition) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen („Narrow"-Definition: p = 0,3008; „Broad"-Definition: p = 0,0961). Es traten, unabhängig von der Definition, keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse einer Hypersensitivität auf.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Reaktion an der Injektionsstelle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR[c] [95 %-KI]**	**RR[c] [95 %-KI]**	**ARR[c, d] in % [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow"-Definition)								
HAUSER -RCT	104	5 (4,8)	53	3 (5,7)	0,84 [0,19; 3,67]	0,85 [0,21; 3,42]	0,85 [-6,60; 8,31]	1,0000
Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow"-Definition) nach Schweregrad								
nicht schwer[f]	104	5 (4,8)	53	3 (5,7)	0,84 [0,19; 3,67]	0,85 [0,21; 3,42]	0,85 [-6,60; 8,31]	1,0000
schwer[f]	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Reaktion an der Injektionsstelle („Broad"-Definition)								
HAUSER -RCT	104	5 (4,8)	53	3 (5,7)	0,84 [0,19; 3,67]	0,85 [0,21; 3,42]	0,85 [-6,60; 8,31]	1,0000
Reaktion an der Injektionsstelle („Broad"-Definition) nach Schweregrad								
nicht schwer[f]	104	5 (4,8)	53	3 (5,7)	0,84 [0,19; 3,67]	0,85 [0,21; 3,42]	0,85 [-6,60; 8,31]	1,0000
schwer[f]	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.
a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.
b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.
c: OR, RR und ARR inkl. der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels Wald-Methode berechnet.

d: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich bei positiven Werten um ein geringeres Risiko für das Auftreten eines UE sowie bei negativen Werten um ein höheres Risiko für das Auftreten eines UE unter Evolocumab.

e: p-Wert basierend auf einem exakten Fisher-Test.

f: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko.

Quelle: [Amgen 2021h]

Die Behandlung mit Evolocumab führte bei fünf Studienteilnehmern (4,8 %) und die Behandlung mit Placebo bei drei Studienteilnehmern (5,7 %) zu mindestens einer Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow"- und „Broad"-Definition). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden („Narrow"- und „Broad"-Definition:p = 1,0000). Es traten, unabhängig von der Definition, keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse einer Reaktion an der Injektionsstelle auf.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Neurokognitive Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR[c] [95 %-KI]**	**RR[c] [95 %-KI]**	**ARR[c, d] in % [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Neurokognitive Ereignisse								
HAUSER -RCT	104	1 (1,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-0,96 [-2,84; 0,91]	1,0000
Neurokognitive Ereignisse nach Schweregrad								
nicht schwer[f]	104	1 (1,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	-0,96 [-2,84; 0,91]	1,0000
schwer[f]	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	104	0 (0,0)	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: OR, RR und ARR inkl. der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels Wald-Methode berechnet.

d: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich bei positiven Werten um ein geringeres Risiko für das Auftreten eines UE sowie bei negativen Werten um ein höheres Risiko für das Auftreten eines UE unter Evolocumab.

e: p-Wert basierend auf einem exakten Fisher-Test.

f: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer:

CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko.

Quelle: [Amgen 2021h]

Bis Woche 24 trat bei einem Studienteilnehmer (1,0 %) im Evolocumab-Arm ein neurokognitives Ereignis auf, welches von einem CTCAE Grad < 3 (nicht schwer) war. Bei dem neurokognitiven Ereignis handelt es sich um eine Aufmerksamkeitsstörung. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo (p = 1,0000). Es traten keine schweren und schwerwiegenden neurokognitiven Ereignisse auf.

Hinsichtlich der Beurteilung der UE nach SOC und PT lagen insgesamt sechs SOC und zwei PT über dem Schwellenwert von mindestens 10 % der Studienteilnehmer mit einem UE in einem Behandlungsarm. Weder bei den UE nach SOC noch bei den UE nach PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (vgl. Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Sicherheit“ UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Studie	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR[c] [95 %-KI]**	**RR[c] [95 %-KI]**	**ARR[c, d] in % [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei ≥ 10 Studienteilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmer aufgetreten sind								
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)								
HAUSER -RCT	104	13 (12,5)	53	7 (13,2)	0,94 [0,35; 2,51]	0,95 [0,40; 2,23]	0,71 [-10,40; 11,82]	1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)								
HAUSER -RCT	104	12 (11,5)	53	7 (13,2)	0,86 [0,32; 2,32]	0,87 [0,37; 2,09]	1,67 [-9,32; 12,66]	0,7985
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
HAUSER -RCT	104	39 (37,5)	53	19 (35,8)	1,07 [0,54; 2,14]	1,05 [0,68; 1,62]	-1,65 [-17,57; 14,26]	0,8631
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)								
HAUSER -RCT	104	6 (5,8)	53	6 (11,3)	0,48 [0,15; 1,57]	0,51 [0,17; 1,50]	5,55 [-4,08; 15,19]	0,2220
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)								
HAUSER -RCT	104	12 (11,5)	53	2 (3,8)	3,33 [0,72; 15,45]	3,06 [0,71; 13,17]	-7,76 [-15,77; 0,24]	0,1423
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)								
HAUSER -RCT	104	11 (10,6)	53	1 (1,9)	6,15 [0,77; 48,98]	5,61 [0,74; 42,27]	-8,69 [-15,64; -1,74]	0,0609

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)								
HAUSER -RCT	104	13 (12,5)	53	3 (5,7)	2,38 [0,65; 8,75]	2,21 [0,66; 7,41]	-6,84 [-15,73; 2,05]	0,2656
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) – Nasopharyngitis (PT)								
HAUSER -RCT	104	12 (11,5)	53	6 (11,3)	1,02 [0,36; 2,89]	1,02 [0,41; 2,56]	-0,22 [-10,73; 10,29]	1,0000

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: OR, RR und ARR inkl. der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels Wald-Methode berechnet.

d: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich bei positiven Werten um ein geringeres Risiko für das Auftreten eines UE sowie bei negativen Werten um ein höheres Risiko für das Auftreten eines UE unter Evolocumab.

e: p-Wert basierend auf einem exakten Fisher-Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. b. : nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2021h]

Nachfolgend sind in Tabelle 4-38 alle UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben, nach SOC / PT deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Systemorganklasse (SOC) **Preferred Term (PT)**	**Evolocumab + LLT (N = 104)**	**Placebo + LLT (N = 53)**
Gesamtrate an Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gelenkerkrankungen (High level Term)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Arthropathie (PT)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Quelle: [Amgen 2021b]

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.

Da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

[16] unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1)

Endpunkt HAUSER-RCT	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Region[c]**	**LDL-C-Wert bei Screening[d]**	**LDL-C-Wert bei Studien-beginn[e]**	**Ethnizität[f]**	**Glukose-toleranz-Status[g]**	**PCSK9-Level bei Studien-beginn[h]**	**Lipidsenkende Hintergrund-therapie / Statinintensität[i]**
Mortalität									
Gesamtmortalität	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität									
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neurokognitive Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CEC bestätigte klinische Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt HAUSER-RCT	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Region[c]**	**LDL-C-Wert bei Screening[d]**	**LDL-C-Wert bei Studien-beginn[e]**	**Ethnizität[f]**	**Glukose-toleranz-Status[g]**	**PCSK9-Level bei Studien-beginn[h]**	**Lipidsenkende Hintergrund-therapie / Statinintensität[i]**
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Alter (< 14 Jahre, ≥ 14 Jahre). b: Geschlecht (männlich, weiblich). c: Geographische Region (Nordamerika, Europa, Sonstige). d: LDL-C-Wert bei Screening (< 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl). e: LDL-C-Wert bei Studienbeginn (< Median, ≥ Median). f: Ethnizität (Schwarz, Kaukasisch, Andere). g: Glukosetoleranz-Status (Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, weder Diabetes mellitus Typ 2 noch metabolisches Syndrom). h: PCSK9-Level bei Studienbeginn (< Median, ≥ Median). i: Lipidsenkende Hintergrundtherapie / Statinintensität (hoch, moderat, niedrig). AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CEC: Clinical event committee; CTCAE: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: [Amgen 2021b]									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-40 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1)

Endpunkt	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Region[c]**	**LDL-C-Wert bei Screening[d]**	**LDL-C-Wert bei Studien-beginn[e]**	**Ethnizität[f]**	**Glukose-toleranz-Status[g]**	**PCSK9-Level bei Studien-beginn[h]**	**LLT / Statin-intensität[i]**
Mortalität									
Gesamtmortalität	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Morbidität									
Veränderung des LDL-C-Wertes									
Prozentuale Veränderung – Primäranalyse	0,5839	0,1486	0,1619	0,1102	0,2144	n. b.	n. b.	0,5865	0,4421
Prozentuale Veränderung – Sensitivitätsanalyse	0,3085	0,1711	0,2546	0,1874	0,1740	n. b.	n. b.	0,8548	0,3192
Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl – Primäranalyse	0,5754	0,4488	0,1751	0,1869	0,5949	n. b.	n. b.	0,7564	0,5144
Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl – Sensitivitätsanalyse	0,3266	0,5473	0,1269	0,4989	0,7720	n. b.	n. b.	0,7857	0,4549
Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test)									
Speed of Performance (Detection Test)	0,4967	**0,0208**	**0,0329**	0,9419	0,8604	n. b.	n. b.	0,8002	0,6235
Total Errors (Groton Maze Learning Test)	0,8915	0,5593	0,3722	0,8919	0,7810	n. b.	n. b.	0,4341	0,9803
Speed of Performance (Identification Test)	0,1896	**0,0217**	**0,0322**	0,6257	0,9183	n. b.	n. b.	0,3599	0,1271

Endpunkt	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Region[c]**	**LDL-C-Wert bei Screening[d]**	**LDL-C-Wert bei Studien-beginn[e]**	**Ethnizität[f]**	**Glukose-toleranz-Status[g]**	**PCSK9-Level bei Studien-beginn[h]**	**LLT / Statin-intensität[i]**
Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One Card Learning Test)	0,2080	0,6167	**0,0416**	0,5873	0,3267	n. b.	n. b.	0,5622	0,1831
CEC bestätigte klinische Ereignisse									
CEC bestätigte klinische Ereignisse	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
UE	**0,0023**	0,7268	0,2602	1,0000	1,0000	n. b.	n. b.	0,3089	0,3564
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	**0,0018**	0,7339	0,2652	1,0000	1,0000	n. b.	n. b.	0,4737	0,4366
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
SUE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse									
AESI[j]	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT									
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,1261	0,5759	n. b.	0,5585	0,3078	n. b.	n. b.	0,6068	0,5109

Endpunkt	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Region[c]**	**LDL-C-Wert bei Screening[d]**	**LDL-C-Wert bei Studien-beginn[e]**	**Ethnizität[f]**	**Glukose-toleranz-Status[g]**	**PCSK9-Level bei Studien-beginn[h]**	**LLT / Statin-intensität[i]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,1366	1,0000	n. b.	1,0000	0,6450	n. b.	n. b.	1,0000	0,7557
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**0,0018**	0,1655	0,6383	1,0000	0,7253	n. b.	n. b.	0,2836	0,2894
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,2692	1,0000	n. b.	1,0000	1,0000	n. b.	n. b.	1,0000	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	n. b.	1,0000	n. b.	n. b.	0,3371	n. b.	n. b.	1,0000	n. b.
Kopfschmerz (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	0,5792	1,0000	n. b.	0,1865	0,5178	n. b.	n. b.	1,0000	n. b.
Nasopharyngitis (PT)	0,1227	**0,0286**	n. b.	1,0000	1,0000	n. b.	n. b.	0,2903	n. b.

a: Alter (< 14 Jahre, ≥ 14 Jahre).
b: Geschlecht (männlich, weiblich).
c: Geographische Region (Nordamerika, Europa, Sonstige).
d: LDL-C-Wert bei Screening (< 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl).
e: LDL-C-Wert bei Studienbeginn (< Median, ≥ Median).
f: Ethnizität (Schwarz, Kaukasisch, Andere).
g: Glukosetoleranz-Status (Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, weder Diabetes mellitus Typ 2 noch metabolisches Syndrom).
h: PCSK9-Level bei Studienbeginn (< Median, ≥ Median).

Endpunkt	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Region[c]**	**LDL-C-Wert bei Screening[d]**	**LDL-C-Wert bei Studien-beginn[e]**	**Ethnizität[f]**	**Glukose-toleranz-Status[g]**	**PCSK9-Level bei Studien-beginn[h]**	**LLT / Statin-intensität[i]**

i: Lipidsenkende Hintergrundtherapie / Statinintensität (hoch, moderat, niedrig).

j: Auf Basis der geringen Ereigniszahlen waren die Vorgaben zu den Subgruppenanalysen für alle AESI gemäß Modulvorlage nicht erfüllt. Eine getrennte Auflistung dieser wird aufgrund der fehlenden Interaktions-p-Werte daher nicht vorgenommen.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CEC: Clinical event committee; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n. a.: nicht anwendbar (not applicable); bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2021i, Amgen 2021j, Amgen 2021e, Amgen 2021k]

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) werden nachfolgend die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalysen dargestellt (Tabelle 4-40). Die statistisch signifikanten Interaktionen zur neurokognitiven Funktion sowie zur Sicherheit werden zusammenfassend aufgeführt (Tabelle 4-41 bis Tabelle 4-44).

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da mit der Studie HAUSER-RCT nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Tabelle 4-41: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Detection Test)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Subgruppe	**Evolocumab + LLT**			**Placebo + LLT**			**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.**	**Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.**	**N[a]/N[b]**	**Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.**	**Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.**	**Differenz im LS-MW [95 %-KI]; p-Wert[d] in Log10 msek.**	**Hedges´ g [95 %-KI] in Log10 msek.**
Geschlecht								
Männlich	42/43	-0,5 (1,7)	0,3 (0,2)	23/26	-0,4 (1,7)	0,4 (0,2)	-0,15 [-0,67; 0,38] p =0,5837	-0,03 [-0,55; 0,48]
Weiblich	53/61	-0,4 (1,4)	0,2 (0,2)	22/27	0,3 (1,4)	-0,7 (0,3)	0,86 [0,18; 1,54] p =0,0134	0,66 [0,15; 1,18]
Interaktions-p-Wert[e]							**p = 0,0208**	
Region								
Nordamerika	11/12	-0,8 (1,8)	0,5 (0,4)	10/10	0,3 (1,4)	-0,1 (0,4)	0,60 [-0,48; 1,68] p =0,2775	0,79 [-0,13; 1,70]
Europa	62/68	-0,2 (1,4)	0,3 (0,2)	31/35	0,2 (1,4)	-0,0 (0,2)	0,32 [-0,19; 0,83] p =0,2222	0,29 [-0,15; 0,72]
Sonstige	22/24	-0,9 (1,7)	-0,1 (0,3)	4/8	-1,4 (1,6)	-0,4 (0,7)	0,27 [-1,10; 1,64] p =0,6973	-0,00 [-1,09; 1,08]
Interaktions-p-Wert[e]							**p = 0,0329**	

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Woche 24.

b: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Baseline.

c: Die Least square Mittelwerte entstammen der Kovarianzanalyse innerhalb jeder Subgruppe, mit der Veränderung gegenüber Studienbeginn als Ansprechen und Behandlungsgruppe, Wert zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und der Interaktion der Behandlungsgruppe und Subgruppe als Kovariaten.

d: Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied und Standardfehler des ANCOVA-Modells (unter Verwendung des PROC GLM in SAS).

e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem LSMESTIMATE Statement in SAS.

Subgruppe	Evolocumab + LLT			Placebo + LLT			Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.	Differenz im LS-MW [95 %-KI]; p-Wert[d] in Log10 msek.	Hedges´ g [95 %-KI] in Log10 msek.
KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); LS: Least Square; msek: Millisekunde; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: [Amgen 2021i, Amgen 2021d]								

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Identification Test)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Subgruppe	Evolocumab + LLT			Placebo + LLT			Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.	Differenz im LS-MW [95 %-KI]; p-Wert[d] in Log10 msek.	Hedges´ g [95 %-KI] in Log10 msek.
Geschlecht								
Männlich	42/43	-0,6 (1,7)	0,2 (0,1)	23/26	-0,6 (1,4)	0,2 (0,2)	-0,02 [-0,44; 0,40] p= 0,9263	0,07 [-0,45; 0,58]
Weiblich	53/61	-0,7 (1,2)	0,4 (0,1)	22/27	0,2 (1,3)	-0,3 (0,2)	0,75 [0,25; 1,26] p= 0,0035	0,82 [0,31; 1,34]
Interaktions-p-Wert[e]							**p = 0,0217**	
Region								
Nordamerika	11/12	-0,8 (1,5)	0,5 (0,3)	10/10	0,2 (1,0)	-0,4 (0,4)	0,94 [-0,03; 1,92] p= 0,0579	0,99 [0,06; 1,93]
Europa	62/68	-0,5 (1,4)	0,3 (0,1)	31/35	-0,1 (1,4)	0,1 (0,2)	0,16 [-0,22; 0,54] p= 0,4166	0,24 [-0,19; 0,68]

Subgruppe	Evolocumab + LLT			Placebo + LLT			Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.	Differenz im LS-MW [95 %-KI]; p-Wert[d] in Log10 msek.	Hedges´ g [95 %-KI] in Log10 msek.
Sonstige	22/24	-1,1 (1,3)	0,3 (0,2)	4/8	-1,1 (1,8)	-0,2 (0,4)	0,48 [-0,36; 1,33] p= 0,2640	0,74 [-0,36; 1,85]
Interaktions-p-Wert[e]							**p = 0,0322**	

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020

a: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Woche 24.

b: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Baseline.

c: Die Least square Mittelwerte entstammen der Kovarianzanalyse innerhalb jeder Subgruppe, mit der Veränderung gegenüber Studienbeginn als Ansprechen und Behandlungsgruppe, Wert zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und der Interaktion der Behandlungsgruppe und Subgruppe als Kovariaten.

d: Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied und Standardfehler des ANCOVA-Modells (unter Verwendung des PROC GLM in SAS).

e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem LSMESTIMATE Statement in SAS.

KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); LS: Least Square; msek: Millisekunde; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: [Amgen 2021i, Amgen 2021d]

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Cogstate Battery Test – Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One Card Learning Test)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Subgruppe	**Evolocumab + LLT**			**Placebo + LLT**			**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.**	**Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.**	**N[a]/N[b]**	**Mittelwert (SD) zu Studienbeginn in Log10 msek.**	**Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)[c] in Log10 msek.**	**Differenz im LS-MW [95 %-KI]; p-Wert[d] in Log10 msek.**	**Hedges´ g [95 %-KI] in Log10 msek.**
Region								
Nordamerika	11/12	0,6 (2,0)	0,2 (0,3)	10/10	0,6 (1,3)	-0,2 (0,3)	0,43 [-0,46; 1,31] p= 0,3434	0,51 [-0,38; 1,41]
Europa	63/68	0,7 (2,1)	0,0 (0,2)	31/35	0,5 (1,7)	0,4 (0,2)	-0,36 [-0,89; 0,17] p= 0,1814	-0,28 [-0,72; 0,15]
Sonstige	22/24	-0,3 (1,4)	0,1 (0,2)	4/8	-0,4 (2,1)	-0,1 (0,6)	0,20 [-1,04; 1,45] p= 0,7489	0,16 [-0,93; 1,24]
Interaktions-p-Wert[e]							**p = 0,0416**	

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.

a: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Woche 24.

b: Anzahl an Patienten mit einem Wert zu Baseline.

c: Die Least square Mittelwerte entstammen der Kovarianzanalyse innerhalb jeder Subgruppe, mit der Veränderung gegenüber Studienbeginn als Ansprechen und Behandlungsgruppe, Wert zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und der Interaktion der Behandlungsgruppe und Subgruppe als Kovariaten.

d: Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied und Standardfehler des ANCOVA-Modells (unter Verwendung des PROC GLM in SAS).

e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem LSMESTIMATE Statement in SAS.

KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); LS: Least Square; msek: Millisekunde; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: [Amgen 2021i, Amgen 2021d]

Innerhalb der Subgruppenanalysen zur **neurokognitiven Funktion** zeigten sich für die Merkmale Geschlecht und Region vereinzelte statistisch signifikante Effektmodifikationen.

In den Speed of Performance Tests (Detection Test, Identification Test) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Während sich in Bezug auf die männlichen Studienteilnehmer ein numerischer Vorteil zugunsten von Evolocumab zeigt, konnte für die weibliche Studienteilnehmer jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Evolocumab gegenüber Placebo beobachtet werden. Die standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges'g) der statistisch signifikanten Unterschiede lassen jedoch auf keine klinische Relevanz der beobachteten Effekte schließen.

Für das Merkmal Region trat eine Effektmodifikation bei drei von vier Tests des Cogstate Battery Tests (Speed of Performance [Detection Test und Identification Test] und Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct [One Card Learning Test]) auf. In keiner der Subgruppenausprägungen (Europa, Nordamerika oder sonstige) zeigt sich allerdings je Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des Merkmals Region kann eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden.

Auf Basis der Anzahl an durchgeführten Interaktionstests kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne signifikante Interaktionstests auf das multiple Testen zurückzuführen sind und es sich um zufällige statistische Effekte ohne medizinische Rationale handelt.

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen zur Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a1)

Sub-gruppe	**Evolocumab +LLT**		**Placebo + LLT**		**Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**			
	N[a]	**Ereignis[b] (%)**	**N[a]**	**Ereignis[b] (%)**	**OR[c] [95 %-KI]**	**RR[c] [95 %-KI]**	**ARR[c, d] in % [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Unerwünschte Ereignisse								
Alter								
< 14 Jahre	48	33 (68,8)	25	11 (44,0)	2,80 [1,03; 7,60]	1,56 [0,97; 2,53]	-24,75 [-48,21; -1,29]	0,0479
≥ 14 Jahre	56	31 (55,4)	28	23 (82,1)	0,27 [0,09; 0,81]	0,67 [0,50; 0,90]	26,79 [7,53; 46,04]	0,0173
Interaktions-p-Wert[f]								**0,0023**
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)								
Alter								
< 14 Jahre	48	33 (68,8)	25	11 (44,0)	2,80 [1,03; 7,60]	1,56 [0,97; 2,53]	-24,75 [-48,21; -1,29]	0,0479
≥ 14 Jahre	56	30 (53,6)	28	23 (82,1)	0,25 [0,08; 0,75]	0,65 [0,48; 0,88]	28,57 [9,29; 47,86]	0,0157
Interaktions-p-Wert[f]								**0,0018**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Alter								
< 14 Jahre	48	22 (45,8)	25	4 (16,0)	4,44 [1,32; 14,91]	2,86 [1,11; 7,40]	-29,83 [-49,96; -9,70]	0,0193
≥ 14 Jahre	56	17 (30,4)	28	15 (53,6)	0,38 [0,15; 0,96]	0,57 [0,34; 0,96]	23,21 [1,16; 45,27]	0,0563
Interaktions-p-Wert[f]								**0,0018**
Nasopharyngitis								
Geschlecht								
Männlich	43	2 (4,7)	26	5 (19,2)	0,20 [0,04; 1,15]	0,24 [0,05; 1,16]	14,58 [-1,82; 30,98]	0,0947
Weiblich	61	10 (16,4)	27	1 (3,7)	5,10 [0,62; 42,02]	4,43 [0,60; 32,87]	-12,69 [-24,40; -0,98]	0,1614
Interaktions-p-Wert[f]								**0,0286**
Finaler Datenschnitt: 25.02.2020.								

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: OR, RR und ARR inkl. der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels Wald-Methode berechnet.

d: Bei der absoluten Risikoreduktion handelt es sich bei positiven Werten um ein geringeres Risiko für das Auftreten eines UE sowie bei negativen Werten um ein höheres Risiko für das Auftreten eines UE unter Evolocumab.

e: Der p-Wert basiert auf einem exakten Fisher-Test.

f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Zelen´s Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2021i]

In der Dimension **Sicherheit** wurden für die Merkmale Alter und Geschlecht statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) festgestellt.

Bei den Endpunkten UE, nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Während die Studienteilnehmer unter 14 Jahren ein statistisch signifikant höheres Auftreten des jeweiligen UE unter Evolocumab zeigten, trat ein jeweiliges UE im Evolocumab-Arm bei den Studienteilnehmern ≥ 14 Jahren statistisch signifikant seltener auf.

Für den Endpunkt Nasopharyngitis zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht ($p = 0,0286$). In keiner der Subgruppenausprägungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auf Basis der Anzahl an durchgeführten Interaktionstest kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne signifikante Interaktionstests auf das multiple Testen zurückzuführen sind und es sich um zufällige statistische Effekte ohne medizinische Rationale handelt.

Fazit

Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen lag für kein Merkmal ein konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Patientenpopulation a1)

Studie HAUSER-RCT

Studienbericht / Statistischer Analyseplan

1. Amgen. Clinical Study Report: Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HAUSER-RCT). Stand: 01.03.2021. 2021 [Amgen 2021b].

2. Amgen. Statistical Analysis Plan: A Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). Version 2.0. Stand: 16.09.2019. 2019 [Amgen 2019].

Studienregistereinträge

3. ClinicalTrials.gov. NCT02392559. Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic Low-Density Lipoprotein (LDL) Disorders (HAUSER-RCT) [online]. Stand: 15.07.2020. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392559 [Zugriff: 04.10.2021]. 2020 [ClinicalTrials.gov 2020].

4. ICTRP Search Portal. NCT02392559. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for LDL-C Reduction in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With HeFH [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392559 [Zugriff: 04.10.2021]. 2020 [ICTRP Search Portal 2020].

5. EU Clinical Trials Register. 2014-002277-11. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) [online]. Stand: 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002277-11/BE [Zugriff: 04.10.2021]. 2021 [EU Clinical Trials Register 2021].

Publikationen

6. Gaudet, D., Langslet, G., Gidding, S. S., Luirink, I. K., Ruzza, A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. J Clin Lipidol 2018; 12(5): 1199-1207 [Gaudet 2018].

7. Santos, R. D., Ruzza, A., Hovingh, G. K., Wiegman, A., Mach, F. et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2020; 383(14): 1317-1327 [Santos 2020].

Datenanalysen

8. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-RCT. Stand: 30.03.2021. 2021 [Amgen 2021h].

9. Amgen. Post hoc Subgruppenauswertungen: HAUSER-RCT. Stand: 29.03.2021. 2021 [Amgen 2021i].

10. Amgen. Table 14-4.1.502. Analysis of Percent Change in LDL-C from Baseline to week 24 Without Upper Bound. Study 20120123 (Full Analysis Set). Stand: 24.09.2020. 2020 [Amgen 2020a].

11. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.1.2. Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects with Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment). Stand: 20.09.2021. 2021 [Amgen 2021g].

12. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.3.2. Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects with Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set). Stand: 21.09.2021. 2021 [Amgen 2021f].

13. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment). Stand: 12.10.2021. 2021 [Amgen 2021k].

14. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment). Stand: 12.10.2021. 2021. [Amgen 2021j].

15. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 14-2.5.501. Summary of Lipid Lowering Background Therapy (Statin/Ezetimibe). Study 20120123 (All Randomized Subjects). Stand: 20.04.2021. 2021 [Amgen 2021c].

16. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-RCT - Hedges´g. Stand: 29.04.2021. 2021 [Amgen 2021d].

17. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-RCT - Ergänzende Auswertungen zum LDL-C-Wert. Stand: 26.04.2021. 2021 [Amgen 2021e].

Patientenpopulation a2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2> <Studie 3>	● ●		● ●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-50: 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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.

Patientenpopulation a1)

Evidenzstufe

Mit der Studie HAUSER-RCT liegt eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III Studie vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib [G-BA 2021c]. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT.

Die Studie HAUSER-RCT wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-F). Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem finalen Datenschnitt vom 25.02.2020. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie HAUSER-RCT als niedrig bewertet (Anhang 4-F). Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Studienteilnehmern und Prüfärzten) entsprach den Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde konsequent umgesetzt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotenzial identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie HAUSER-RCT mit niedrig beurteilt.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden in der Studie HAUSER-RCT standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der

eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte aufgrund des doppelblinden Studiendesign sowie auch der zugrunde liegenden standardisierten Kriterien bei der Endpunkterhebung (z. B. CEC, CTCAE-Kriterien, MedDRA Version 22.1) mit niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft ist aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und auf Endpunktebene hoch (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung). Aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der Studie HAUSER-RCT kann demnach für alle Endpunkte ein Hinweis abgeleitet werden.

Patientenpopulation a2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Patientenpopulation a1)

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, beurteilt wird, sind in Tabelle 4-56 zusammengefasst.

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-RCT – Patientenpopulation a1)

Endpunkt	**Studie HAUSER-RCT** **Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität[a]	Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Veränderung des LDL-C-Wertes[b]	Prozentuale Veränderung LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -38,30 [-45,54; -31,06] p-Wert < 0,0001 Hedges´g [95 %-KI]: -1,76 [-2,17; -1,34] Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl[c] Ereignisrate: 73,0 % vs. 18,4 % OR [95 %-KI]: 12,0 [4,7; 30,8][d] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test)[b]	Detection Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,34 [-0,10; 0,78] p-Wert = 0,1309 Groton Maze Learning Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,06 [-0,23; 0,35] p-Wert = 0,6865 Identification Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,33 [0,00; 0,66] p-Wert = 0,0482 Hedges´g [95 %-KI]: 0,47 [0,11; 0,83] One-card Learning Test LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -0,07 [-0,51; 0,38] p-Wert = 0,7638	Zusatznutzen nicht belegt
CEC bestätigte klinische Ereignisse[a]	Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Studie HAUSER-RCT** **Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit		
UE[a]	Ereignisrate: 61,5 % vs. 64,2 % OR [95 %-KI]: 0,89 [0,45; 1,78] p-Wert = 0,8619	kein zusätzlicher Schaden
Nicht schwere[e] UE[a]	Ereignisrate: 60,6 % vs. 64,2 % OR [95 %-KI]: 0,86 [0,43; 1,70] p-Wert = 0,7298	
Schwere[e] UE[a]	Ereignisrate: 3,8 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,3008	
SUE[a]	Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE[a]	Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000	
AESI – Hypersensitivität[a]	Gesamtrate und nicht schwere[e] UE („Narrow“-Definition[f]) Ereignisrate: 3,8 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,3008 Gesamtrate und nicht schwere[e] UE („Broad“-Definition[f]) Ereignisrate: 6,7 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,0961 Schwere[e] und schwerwiegende UE („Narrow“ und „Broad“-Definition[f]) Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
AESI – Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“ und „Broad“-Definition[f])[a]	Gesamtrate und nicht schwere[e] UE Ereignisrate: 4,8 % vs. 5,7 % OR [95 %-KI]: 0,84 [0,19; 3,67] p-Wert = 1,0000 Schwere[e] und schwerwiegende UE Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
AESI – Neurokognitive Ereignisse[a]	Gesamtrate und nicht schwere[e] UE Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000 Schwere[e] und schwerwiegende UE Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
UE nach SOC und PT[a]	Keine statistisch signifikanten Unterschiede	

Finaler Datenschnitt: 25.02.2020
a: Die Auswertungen basieren auf dem FAS (Zuordnung gemäß Randomisierung).
b: Die Auswertungen basieren auf dem FAS (Zuordnung gemäß tatsächlich erhaltener Behandlung).
c: Die Einteilung des Schwellenwertes zur Erreichung des LDL-C-Zielwertes wurde anhand der aktuell

Endpunkt	Studie HAUSER-RCT Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
gültigen ESC / DGK-Leitlinie für Kinder und Jugendliche im Alter ≥ 10 Jahre vorgenommen [DGK 2019, Mach 2020]. d: Kehrwert OR [95 %-KI]: 0,125 [0,06; 0,28]. e: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert. f: Für die Auswertung wurden die zugrunde liegenden SMQs sowohl in ihrer engen („Narrow"-SMQs) als auch breiten („Broad"-SMQs) Begrifflichkeit herangezogen. Enge Begriffe sind solche, die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ereignis von Interesse widerspiegeln. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); CEC: Clinical Events Committee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V.; ESC: European Society of Cardiology; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie(Lipid-Lowering Therapy); LS: Least Square; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Mortalität

In der Studie HAUSER-RCT traten keine Todesfälle auf, weder gemäß dem Endpunkt „Tod aufgrund jeglicher Ursache" noch für den Endpunkt „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache".

Für die Dimension Mortalität ist daher der Zusatznutzen nicht bewertbar.

Morbidität

In der Dimension Morbidität wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Veränderung des LDL-C-Wertes
- Veränderung der neurokognitiven Funktion
- CEC bestätigte klinische Ereignisse

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Behandlung mit Evolocumab führte in Woche 24 zu einer Reduktion des LDL-C-Wertes um 44,2 % im Vergleich zu Studienbeginn. Gegenüber Placebo entspricht dies einer deutlichen, klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verringerung des LDL-C-Wertes um 38,3 % (LS-Mean Differenz: -38,3 % (95 %-KI [-45,5; -31,1]), p < 0,0001).

Die signifikante Reduktion des LDL-C-Wertes im Evolocumab-Arm zeigte sich ab Beginn der Behandlung und setzte sich bis Woche 24, dem Ende der Expositionsdauer, fort. Bei den Studienteilnehmern im Placebo-Behandlungsarm ergab sich keine klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Wertes (Abbildung 3). Die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie HAUSER-OLE bestätigen die dauerhafte, klinisch relevante Reduktion der LDL-C-Werte unter der Behandlung mit Evolocumab (Abbildung 4).

In einer post-hoc-Analyse wurde die Erreichung des LDL-C-Zielwertes gemäß ESC / DGK-Leitlinie, d. h. ein LDL-C-Wert < 135 mg/dl, in Woche 24 ausgewertet. Diesen erreichten 73,0 % der Studienteilnehmer mit Evolocumab gegenüber 18,4 % unter Placebo. Hieraus resultiert eine statistisch signifikante, 12-fach höhere Chance (OR: 12,0 (95 %-KI [4,7; 30,8]); p < 0,0001), den LDL-C-Zielwert unter der Behandlung mit Evolocumab zu erreichen als unter Placebo.

Neurokognitive Funktion

Die Veränderung der neurokognitiven Funktion zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurde anhand des Cogstate Battery Tests erhoben. Dieser umfasst vier verschiedene neuropsychologische Tests, die von den Studienteilnehmern am Computer durchgeführt wurden.

Für den Dection Test, Groton Maze Learning Test und One-Card Learning Test zeigte sich zwischen den mit Evolocumab und den mit Placebo behandelten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Beurteilung der neurokognitiven Funktion. Die Auswertung des Identification Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Evolocumab (LS-Mean Differenz: 0,3 (95 %-KI [0,0; 0,7]), p = 0,0482). Die Prüfung der klinischen Relevanz dieses Unterschiedes zeigte sich für das Hedges´ g (0,5) allerdings nicht für das zugehörige Konfidenzintervall, welches nicht vollständig oberhalb des Schwellenwertes von 0,2 lag (95 %-KI [0,1; 0,8]).

Insgesamt ergaben sich zur neurokognitiven Funktion in Woche 24 keine klinisch relevanten Auffälligkeiten.

CEC bestätigte klinische Ereignisse

In der Studie HAUSER-RCT traten keine tödlichen Ereignisse auf. Insgesamt waren in der Studie HAUSER-RCT keine CEC bestätigten klinischen Ereignisse zu verzeichnen.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit Evolocumab führte bei den Studienteilnehmern mit einer HeFH in Woche 24 zu einer signifikanten, klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes. Zum Auswertungszeitpunkt erreichten darüber hinaus 73,0 % der Studienteilnehmer unter Evolocumab den LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl gemäß ESC / DGK-Leitlinie; 54,6 % mehr als unter Placebo. Die einarmige Extensionsstudie HAUSER-OLE bestätigt im zugrunde liegenden Patientenkollektiv eine dauerhafte und stabile Reduktion der erhöhten LDL-C-Werte über die Studiendauer von 80 Wochen. Speziell bei pädiatrischen Patienten ist eine frühzeitige Senkung der LDL-C-Werte zur Verzögerung oder Vermeidung pathogener kumulativer LDL-C-Level unerlässlich, um auf diese Weise das frühe und stetig steigende Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken. Aufgrund der signifikanten, klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

Sicherheit

Gesamtraten UE

UE, nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE sowie ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE traten sowohl unter Evolocumab als auch unter Placebo selten bzw. in vergleichbarer Häufigkeit auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse

Auch bei den UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität, Reaktion an der Injektionsstelle und neurokognitive Ereignisse – zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Evolocumab und den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern.

UE nach SOC und PT

Bei der Auswertung der UE nach SOC und PT gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtschau Sicherheit

Die Ergebnisse zur Studie HAUSER-RCT zeigen im relevanten Patientenkollektiv eine gute Verträglichkeit von Evolocumab. Dies wird durch das seltene Auftreten an schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE bestätigt. Weiterhin zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab, wodurch sich insgesamt **kein Hinweis auf einen höheren Schaden** im Vergleich zur ZVT ergibt.

Subgruppen

Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen lag für kein Merkmal ein konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg vor.

Patientenpopulation a2)

Für die Patientenpopulation a2) (Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) liegt im Vergleich zur ZVT „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ keine relevante Studie vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

a1) Patientenpopulation

Für Patientenpopulation a1) zeigen die Ergebnisse der Studie HAUSER-RCT unter Behandlung mit Evolocumab klinisch relevante und signifikante Vorteile hinsichtlich der Morbidität gegenüber Placebo. Das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evolocumab wurde anhand der Daten von mittlerweile rund 36.000 Patienten in klinischen

Studien und insgesamt über einer Million Patienten, die weltweit Evolocumab erhalten haben, bestätigt. In der Studie HAUSER-RCT zeigten sich für die pädiatrische Patientenpopulation keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab. Zusammenfassend leitet sich daher der Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber Placebo auf Basis der Studie HAUSER-RCT wie folgt ab:

- Unter Evolocumab zeigte sich
  - eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 um 38,3 % vs. Placebo;
  - eine LDL-C-Zielwerteerreichung < 135 mg/dl bei 73,0 % der Studienteilnehmer – um 54,6 % häufiger als unter Placebo;
  - eine dauerhafte Senkung des LDL-C-Wertes über 80 Wochen
  - eine effektivere Senkung des LDL-C-Wertes ohne Beeinträchtigung der neurokognitiven Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen;
  - ein gutes Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil ohne Auftreten von neuen Sicherheitssignalen bei pädiatrischen Patienten.
- Die unter Evolocumab nachgewiesene Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen ist durch die klinisch relevante und dauerhafte Senkung der LDL-C-Werte in der Studie HAUSER-RCT (primärpräventive Wirkung) auf pädiatrische Patienten übertragbar.
- Evolocumab kann eine frühzeitige Umstellung auf eine Lipidapherese als „ultima ratio“ verzögern oder ggf. verhindern, welche als extrakorporale Therapie physische Belastungen und erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität mit sich bringt.

In der Gesamtschau besteht für Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät im Vergleich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät allein damit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** im AWG A, Patientenpopulation a1).

Patientenpopulation a2)

Für die Patientenpopulation a2), Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegt im Vergleich zur ZVT „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ keine relevante Studie vor. Evolocumab bietet jedoch auch für diese Patientenpopulation einen versorgungsrelevanten Nutzen, da bei der Lipidapherese als extrakorporale Therapie neben der medizinischen Risikobetrachtung auch psychosoziale Aspekte einbezogen werden müssen und die Auflagen zur Durchführung insbesondere im Kindesalter sehr hoch sind. Basierend auf den Anforderungen der Nutzenbewertung gilt der **Zusatznutzen als nicht belegt**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientenpopulation a1): Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.	gering
Patientenpopulation a2): Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.	nicht belegt

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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[19]) 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[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 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. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). ESC/EAS Pocket Guidelines. Version 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. Stand: 2019. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien.pdf [Zugriff: 28.09.2021]. 2019.

2. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-393. Stand: 12.05.2021. 2021a.

4. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 17.12.2021]. 2021a.

5. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Quantalan® zuckerfrei: Fachinformation [online]. Stand: 10.2020. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.

6. Elpen Pharmaceutical. ROSUVASTATIN-ELPEN 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 14.12.2021]. 2021.

7. ALIUD PHARMA®. Atorvastatin AL Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2020. URL: https://www.lauer-fischer.de [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.

8. Holsten Pharma. Pravastatin Holsten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2019. URL: https://www.lauer-fischer.de [Zugriff: 14.12.2021]. 2019.

9. Ratiopharm. Simvastatin-ratiopharm® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 14.12.2021]. 2021a.

10. Ratiopharm. Ezetimib-ratiopharm® 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 14.12.2021]. 2021b.

11. Ratiopharm. Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm® Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 14.12.2021]. 2021c.

12. Lamaida, N., Capuano, E., Pinto, L., Capuano, E., Capuano, R. et al. The safety of statins in children. Acta pediatr. 2013; 102(9): 857-862.

13. Vuorio, A., Kuoppala, J., Kovanen, P. T., Humphries, S. E., Tonstad, S. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review) [online]. Stand: 2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006401.pub5/full [Zugriff: 19.10.2021]. 2019.

14. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. Stand: 23.06.2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf [Zugriff: 02.04.2021]. 2016.

15. European Medicines Agency (EMA). Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. [online]. Stand: 20.09.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-chmp-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid_en.pdf [Zugriff: 24.10.2020]. 2012.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Bempedoinsäure (D-601) + Bempeoinsäure/Ezetimib (D-602) [online]. Stand: 09.03.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-604/2021-03-09_Wortprotokoll_Bempedoinsaeure-Bempedoinsaeure-Ezetimib_D-601_D-602.pdf [Zugriff: 02.04.2021]. 2021b.

17. Lefebvre, C., Manheimer, E., Glanville, J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration [online]. Stand: 2011. URL: https://work.cochrane.org/pubmed [Zugriff: 16.04.2021]. 2011.

18. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 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.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 28.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/a8c7ee220d417aec79fd1420bcc30151/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [Zugriff: 19.10.2021]. 2021c.

20. Amgen. Clinical Study Report: Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HAUSER-RCT). Stand: 01.03.2021. 2021b.

21. Ramaswami, U., Humphries, S. E., Priestley-Barnham, L., Green, P., Wald, D. S. et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. Atherosclerosis 2019; 290: 1-8.

22. Nordestgaard, B., Chapman, M., Humphries, S. E., Ginsberg, H., Masana, L. et al. 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 2013; 34: 3478-3490.

23. Böttcher, I., von dem Berge, T., Lange, K., Marquardt, E., Freiberg, C. et al. Vermeidung erkrankungsspezifischer Komplikationen bei Kindern. Früherkennungsprojekt: Fr1dolin-Studie in Niedersachsen. Diabetologe 2018; 14(4): 224-230.

24. Goldberg, A. C., Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J. et al. 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 2011; 5(3 Suppl): S1-S8.

25. Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5(3 Suppl): S9-S17.

26. Schöb, M., Müller, P., Gerth, Y., Korte, W., Rickli, H. et al. Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. Praxis 2018; 107(24): 1345-1353.

27. Martin, A. C., Coakley, J., Forbes, D. A., Sullivan, D. R., Watts, G. F. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. J Paediatr Child Health 2013; 49(4): E263-E272.

28. Villa, G., Wong, B., Kutikova, L., Ray, K. K., Mata, P. et al. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2017; 3(4): 274-280.

29. Wong, B., Kruse, G., Kutikova, L., Ray, K. K., Mata, P. et al. Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. Clin Ther 2016; 38(7): 1696-1709.

30. Wong, B., Villa, G., Kutikova, L., Kruse, G., Ray, K. K. et al. The Magnitude of Increased Cardiovascular (CV) Risk Associated with Familial Hypercholesterolemia (FH) for use in Economic Analyses. Value Health 2015; 18: A340.

31. Schmidt, N., Klose, G., Schatz, U., Laufs, U., März, W. Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. Aktuel Kardiol 2020; 9(04): 363-369.

32. Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Atherosclerosis 1999; 142(1): 105-112.

33. Luirink, I. K., Wiegman, A., Kusters, D. M., Hof, M. H., Groothoff, J. W. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2019; 381(16): 1547-1556.

34. Nicholls, S. J., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Chapman, M. J., Erbel, R. M. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N. Engl. J. Med. 2011; 365(22): 2078-2087.

35. Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Sipahi, I., Libby, P., Raichlen, J. S. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295(13): 1556-1565.

36. Goldstein, J. L., Brown, M. S. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation 1987; 76(3): 504-507.

37. Koletzko, B., Ullrich, K. Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl Int 1996; 93(11): A-694-A-696.

38. Klose, G., Laufs, U., März, W., Windler, E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(31-32): 523-529.

39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 149. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline [online]. Stand: 06.2017. URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf [Zugriff: 24.10.2021]. 2017.

40. Watts, G. F., Gidding, S., Wierzbicki, A. S., Toth, P. P., Alonso, R. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Eur J Prev Cardiol 2015; 22(7): 849-854.

41. Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Endocr Pract 2017; 23(Suppl 2): 1-87.

42. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73(24): e285-350.

43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366(9493): 1267-1278.

44. Cannon, C. P., Steinberg, B. A., Murphy, S. A., Mega, J. L., Braunwald, E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48(3): 438-445.

45. Genser, B., März, W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. Clin Res Cardiol 2006; 95(8): 393-404.

46. Gould, A. L., Davies, G. M., Alemao, E., Yin, D. D., Cook, J. R. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. Clin Ther 2007; 29(5): 778-794.

47. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet 2007; 370(9602): 1829-1839.

48. Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I., You, J. J., Karanicolas, P. J., Akl, E. A. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 2009; 338: b92.

49. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670-1681.

50. Mora, S., Glynn, R. J., Hsia, J., MacFadyen, J. G., Genest, J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia. Results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. Circulation 2010; 121(9): 1069-1077.

51. Ribeiro, R. A., Ziegelmann, P. K., Duncan, B. B., Stella, S. F., da Costa Vieira, J. L. et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. Int J Cardiol 2013; 166(2): 431-439.

52. Lv, H. L., Jin, D. M., Liu, M., Liu, Y. M., Wang, J. F. et al. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. Pharmacol Res 2014; 81: 64-73.

53. Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016; 316(12): 1289-1297.

54. Wiegman, A., Gidding, S. S., Watts, G. F., Chapman, M. J., Ginsberg, H. N. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015; 36(36): 2425-2437.

55. Vanuzzo, D. The epidemiological concept of residual risk. Intern Emerg Med 2011; 6 Suppl 1: S45-S51.

56. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999-3058.

57. Braamskamp, M., Kastelein, J. J. P., Kusters, D. M., Hutten, B. A., Wiegman, A. Statin Initiation During Childhood in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2016; 67(4): 455-456.

58. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371(9607): 117-125.

59. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J. et al. 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 2017; 38(32): 2459-2472.

60. Ference, B. A., Majeed, F., Penumetcha, R., Flack, J. M., Brook, R. D. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2015; 65(15): 1552-1561.

61. Cogstate. Featured Batteries. Fit-for-purpose batteries to sensitively assess cognitive function in many indications across all phases of clinical research. Cogstate Batteries. Cogstate Pediatric Safety Battery [online]. Stand: 2021. URL: https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/featured-batteries/ [Zugriff: 05.11.2021]. 2021a.

62. Cogstate. Computerized Cognitive Assessment. Guiding decision-making for safety and efficacy across indications and clinical trial phases. Explore Our Cognitive Tests. Groton Maze Learning Test [online]. Stand: 2021. URL: https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/ [Zugriff: 13.04.2021]. 2021b.

63. Cogstate. Computerized Cognitive Assessment. Guiding decision-making for safety and efficacy across indications and clinical trial phases. Explore Our Cognitive Tests. One Card Learning Test [online]. Stand: 2021. URL: https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/ [Zugriff: 13.04.2021]. 2021c.

64. Cogstate. Computerized Cognitive Assessment. Guiding decision-making for safety and efficacy across indications and clinical trial phases. Explore Our Cognitive Tests. Identification Test [online]. Stand: 2021. URL: https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/ [Zugriff: 13.04.2021]. 2021d.

65. Cogstate. Computerized Cognitive Assessment. Guiding decision-making for safety and efficacy across indications and clinical trial phases. Explore Our Cognitive Tests. Detection Test [online]. Stand: 2021. URL: https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/ [Zugriff: 13.04.2021]. 2021e.

66. Allen, K. L., Byrne, S. M., Hii, H., van Eekelen, A., Mattes, E. et al. Neurocognitive functioning in adolescents with eating disorders: A population-based study. Cogn Neuropsychiatry 2013; 18(5): 355-375.

67. Kral, T. V., Heo, M., Whiteford, L. M., Faith, M. S. Effects on cognitive performance of eating compared with omitting breakfast in elementary schoolchildren. J Dev Behav Pediatr 2012; 33(1): 9-16.

68. Nyaradi, A., Foster, J. K., Hickling, S., Li, J., Ambrosini, G. L. et al. Prospective associations between dietary patterns and cognitive performance during adolescence. J Child Psychol Psychiatry 2014; 55(9): 1017-1024.

69. Mollica, C. M., Maruff, P., Vance, A. Development of a statistical approach to classifying treatment response in individual children with ADHD. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004; 19(7): 445-456.

70. Snyder, A. M., Maruff, P., Pietrzak, R. H., Cromer, J. R., Snyder, P. J. Effect of treatment with stimulant medication on nonverbal executive function and visuomotor speed in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Child Neuropsychol 2008; 14(3): 211-226.

71. Mahaffey, K. W., Harrington, R. A., Akkerhuis, M., Kleiman, N. S., Berdan, L. G. et al. Disagreements between central clinical events committee and site investigator assessments of myocardial infarction endpoints in an international clinical trial: review of the PURSUIT study. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001; 2(4): 187-194.

72. Walter, S. D., Cook, D. J., Guyatt, G. H., King, D. Outcome assessment for clinical trials: How many adjudicators do we need? Control Clin Trials 1997; 18(1): 27-42.

73. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991; 98(5 Suppl): 786-806.

74. Graafsma, Y. P., Prins, M. H., Lensing, A. W., de Haan, R. J., Huisman, M. V. et al. Bleeding classification in clinical trials: observer variability and clinical relevance. Thromb Haemost 1997; 78(4): 1189-1192.

75. Ives, D. G., Fitzpatrick, A. L., Bild, D. E., Psaty, B. M., Kuller, L. H. et al. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. Ann Epidemiol 1995; 5(4): 278-285.

76. Moussa, M. A., Shafie, M. Z., Khogali, M. M., el-Sayed, A. M., Sugathan, T. N. et al. Reliability of death certificate diagnoses. J Clin Epidemiol 1990; 43(12): 1285-1295.

77. Remington, R. D. Who should code cause of death in a clinical trial? Control Clin Trials 1984; 5(3): 241-244.

78. Held, C., White, H. D., Stewart, R. A. H., Davies, R., Sampson, S. et al. Characterization of cardiovascular clinical events and impact of event adjudication on the treatment effect of darapladib versus placebo in patients with stable coronary heart disease: Insights from the STABILITY trial. Am Heart J 2019; 208: 65-73.

79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Evolocumab. Beschluss vom: 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 [online]. Stand: 06.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf [Zugriff: 02.11.2020]. 2018.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Alirocumab. Beschluss vom: 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 [online]. Stand: 02.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf [Zugriff: 14.04.2021]. 2019.

81. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Standardised MedDRA Queries (SMQs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.meddra.org/how-to-use/tools/smqs [Zugriff: 20.04.2021]. 2021.

82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. Stand: 09.08.2019. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [Zugriff: 10.07.2021]. 2019.

83. Gaudet, D., Langslet, G., Gidding, S. S., Luirink, I. K., Ruzza, A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. J Clin Lipidol 2018; 12(5): 1199-1207.

84. Santos, R. D., Ruzza, A., Hovingh, G. K., Wiegman, A., Mach, F. et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2020; 383(14): 1317-1327.

85. ClinicalTrials.gov. NCT02392559. Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic Low-Density Lipoprotein (LDL) Disorders (HAUSER-RCT) [online]. Stand: 15.07.2020. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392559 [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.

86. EU Clinical Trials Register. 2014-002277-11. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) [online]. Stand: 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002277-11/BE [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.

87. ICTRP Search Portal. NCT02392559. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for LDL-C Reduction in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With HeFH [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392559 [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.

88. Amgen. Protocol Number: 20120123 - Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). Amendment 2. Stand: 01.09.2015. 2015.

89. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 14-2.5.501. Summary of Lipid Lowering Background Therapy (Statin/Ezetimibe). Study 20120123 (All Randomized Subjects). Stand: 20.04.2021. 2021c.

90. Amgen. Table 14-4.1.502. Analysis of Percent Change in LDL-C from Baseline to week 24 Without Upper Bound. Study 20120123 (Full Analysis Set). Stand: 24.09.2020. 2020a.

91. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-RCT - Hedges´g. Stand: 29.04.2021. 2021d.

92. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-RCT - Ergänzende Auswertungen zum LDL-C-Wert. Stand: 26.04.2021. 2021e.

93. Amgen. Clinical Study Report: Open-label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for low-density lipoprotein (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) HAUSER-OLE (Interim Analysis). Stand: 28.10.2020. 2020b.

94. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.3.2. Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects with Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set). Stand: 21.09.2021. 2021f.

95. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.1.2. Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects with Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment). Stand: 20.09.2021. 2021g.

96. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-RCT. Stand: 30.03.2021. 2021h.

97. Amgen. Post hoc Subgruppenauswertungen: HAUSER-RCT. Stand: 29.03.2021. 2021i.

98. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment). Stand: 12.10.2021. 2021j.

99. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment). Stand: 12.10.2021. 2021k.

100. Amgen. Statistical Analysis Plan: A Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). Version 2.0. Stand: 16.09.2019. 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] 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

Patientenpopulation a1) und a2)

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	CENTRAL
Datum der Suche	04.10.2021
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Einschränkung: Trials

Nr.	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3.531
2	(hypercholester*):ti,ab (Word variations have been searched)	6.364
3	(elevated NEXT cholesterol*):ti,ab (Word variations have been searched)	228
4	MeSH descriptor:[cholesterol] explode all trees	10.426
5	(cholesterol):ti,ab (Word variations have been searched)	33.861
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low NEAR/3 lipoprotein*)):ti,ab (Word variations have been searched)	25.121
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	42.333
8	Evolocumab (Word variations have been searched)	383
9	Repatha (Word variations have been searched)	18
10	("AMG 145" OR "AMG-145" OR AMG145) (Word variations have been searched)	103
11	#8 OR #9 OR #10	416
12	#7 AND #11	362
13	#7 AND #11 (in Trials)	**360**

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.10.2021
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity[a]

Nr.	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hypercholesterolemia/	74.839
2	hypercholester*.mp.	86.900
3	elevated cholesterol*.mp.	1.821
4	exp *cholesterol/	71.583
5	cholesterol.ti,ab.	331.869
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	169.427
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	442.076
8	exp evolocumab/	2.288
9	Evolocumab.mp.	2.385
10	Repatha.mp.	164
11	(AMG 145 OR AMG-145 OR AMG145).mp.	222
12	8 OR 9 OR 10 OR 11	2.466
13	7 AND 12	1.916
14	random*.tw.	1.710.993
15	placebo*.mp.	481.824
16	double-blind*.tw.	223.772
17	14 OR 15 OR 16	1.974.473
18	13 AND 17	690
19	remove duplicates from 18	**678**

a: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.10.2021
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– sensitivity- and precision-maximizing version[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity[b]

Nr.	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hypercholesterolemia/	26.399
2	hypercholester*.mp.	49.698
3	elevated cholesterol*.mp.	1.293
4	exp *cholesterol/	68.969
5	cholesterol.ti,ab.	252.617
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	119.156
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	321.437
8	Evolocumab.mp.	831
9	Repatha.mp.	33
10	(AMG 145 OR AMG-145 OR AMG145).mp.	43
11	8 OR 9 OR 10	848
12	7 AND 11	708
13	randomized controlled trial.pt.	545.364
14	controlled clinical trial.pt.	94.442
15	randomized.ab.	535.863
16	placebo.ab.	221.927
17	clinical trials as topic/	197.619
18	randomly.ab.	367.010
19	trial.ti.	248.638
20	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	1.397.892
21	exp animals/ NOT humans/	4.893.340
22	20 NOT 21	1.286.449
23	randomized controlled trial.pt.	545.364
24	randomized.mp.	922.020
25	placebo*.mp.	243.593
26	23 OR 24 OR 25	999.018
27	12 AND 22	247
28	12 AND 26	218
29	27 OR 28	267

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– sensitivity- and precision-maximizing version[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity[b]	
30	remove duplicates from 29	**263**
a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. b: 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.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Patientenpopulation a1) und a2)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2021
Suchstrategie	(Evolocumab OR Repatha OR "AMG 145" OR AMG-145 OR AMG145) [Other terms]
Treffer	**111** Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.10.2021
Suchstrategie	(Evolocumab OR Repatha OR "AMG 145" OR AMG-145 OR AMG145) [All Fields]
Treffer	**50** Studien

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2021
Suchstrategie	(Evolocumab OR Repatha OR "AMG 145" OR AMG-145 OR AMG145) [All Fields]
Treffer	371 Einträge für **164** Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Patientenpopulation a1)

Ausschlussgrund: A1 (Patientenpopulation nicht erfüllt: „Alter ≥ 18 Jahre“)

1. Jin, X., Efficacy of Evolocumab in Patients with Hypercholesterolemia. Kosin med j 2020; 35(2): 125-132.

Ausschlussgrund: A7 (Publikationstyp nicht erfüllt: „Editorial“)

2. de Ferranti, S. D. Evolocumab in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2020; 383(14): 1385-1386.

Patientenpopulation a2)

Ausschlussgrund: A1 (Patientenpopulation nicht erfüllt: „Alter ≥ 18 Jahre“)

3. Jin, X., Efficacy of Evolocumab in Patients with Hypercholesterolemia. Kosin med j 2020; 35(2): 125-132.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Patientenpopulation a1)

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04992065	ClinicalTrials.gov: NCT04992065. A Research Study Looking at How NNC0385-0434 Tablets Work to Lower Blood Cholesterol in People With Heart Disease or a High Risk of Heart Disease [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992065. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[002]	NCT04539223	ClinicalTrials.gov: NCT04539223. A Study of Evolocumab on Carotid Artery Atherosclerotic Plaque Morphology Prior to Carotid EndArterectomy [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539223. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[003]	NCT03337698	ClinicalTrials.gov: NCT03337698. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[004]	NCT01652703	ClinicalTrials.gov: NCT01652703. A Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Japanese Subjects [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652703. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[005]	NCT03060577	ClinicalTrials.gov: NCT03060577. An Extension Trial of Inclisiran Compared to Evolocumab in Participants With Cardiovascular Disease and High Cholesterol [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060577. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[006]	NCT03247972	ClinicalTrials.gov: NCT03247972. Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247972. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[007]	NCT01133522	ClinicalTrials.gov: NCT01133522. 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 [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133522. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[008]	NCT04730973	ClinicalTrials.gov: NCT04730973. CARotid plaqUe StabilizatiOn and Regression With Evolocumab [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730973. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[009]	NCT02770131	ClinicalTrials.gov: NCT02770131. Chart Review of Repatha® in Subjects With Hyperlipidaemia [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770131. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[010]	NCT04862260	ClinicalTrials.gov: NCT04862260. Cholesterol Disruption in Combination With FOLFIRINOX in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862260. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[011]	NCT04369664	ClinicalTrials.gov: NCT04369664. CHOlesterol Lowering and Residual Risk in Type 2 Diabetes [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369664. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[012]	NCT03734211	ClinicalTrials.gov: NCT03734211. Cholesterol Lowering With EVOLocumab to Prevent Cardiac Allograft Vasculopathy in De-novo Heart Transplant Recipients [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734211. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[013]	NCT01516879	ClinicalTrials.gov: NCT01516879. Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516879. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[014]	NCT04303377	ClinicalTrials.gov: NCT04303377. Early Treatment With Evolocumab in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303377. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[015]	NCT04100434	ClinicalTrials.gov: NCT04100434. Effect of Evolocumab Added to Moderate-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering and Cardiovascular Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100434. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[016]	NCT04306081	ClinicalTrials.gov: NCT04306081. Effect of Evolocumab in Functional Status and LDL Oxidation of Patients With Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306081. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[017]	NCT03872401	ClinicalTrials.gov: NCT03872401. Effect of Evolocumab in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872401. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[018]	NCT04306471	ClinicalTrials.gov: NCT04306471. Effect of Evolocumab in Patients With Critical Limb Ischemia (Evol-CLI) [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306471. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[019]	NCT03931161	ClinicalTrials.gov: NCT03931161. Effect of Evolocumab on Carotid Plaque Composition in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis (EVOCAR-1) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931161. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[020]	NCT03689946	ClinicalTrials.gov: NCT03689946. Effect of Evolocumab on Coronary Artery Plaque Volume and Composition by CCTA and Microcalcification by F18-NaF PET [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689946. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[021]	NCT03500302	ClinicalTrials.gov: NCT03500302. Effect of Evolocumab on Coronary Endothelial Function [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500302. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[022]	NCT04710368	ClinicalTrials.gov: NCT04710368. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Characteristics [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04710368. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[023]	NCT03900026	ClinicalTrials.gov: NCT03900026. Effect of Evolocumab on Saphenous Vein Graft Patency Following Coronary Artery Bypass Surgery [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900026. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[024]	NCT03626831	ClinicalTrials.gov: NCT03626831. Effect of Evolocumab on Vascular Function [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626831. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[025]	NCT04968509	ClinicalTrials.gov: NCT04968509. Effect of PCSK9 InhibitorS On Calcific Aortic Valve DiseasE [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04968509. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[026]	NCT04314167	ClinicalTrials.gov: NCT04314167. Effect of Serum LDL Cholesterol Concentration on Pancreatic Insulin Secretion [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314167. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[027]	NCT03258281	ClinicalTrials.gov: NCT03258281. Effects of Evolocumab on Platelet Reactivity in Patients With Diabetes Mellitus After Elective Percutaneous Coronary Intervention [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258281. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[028]	NCT03811223	ClinicalTrials.gov: NCT03811223. Effects of Evolocumab Versus Placebo Added to Standard Lipid-lowering Therapy on Fasting and Post Fat Load Lipids in Patients With Familial Dysbetalipoproteinemia [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811223. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[029]	NCT02948777	ClinicalTrials.gov: NCT02948777. Effects of PCSK9 Inhibition by Evolocumab on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948777. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[030]	NCT02729025	ClinicalTrials.gov: NCT02729025. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition on Arterial Wall Inflammation in Patients With Elevated Lipoprotein(a) (Lp(a)) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729025. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[031]	NCT02189837	ClinicalTrials.gov: NCT02189837. Effects on Lipoprotein Metabolism From PCSK9 Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189837. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[032]	NCT02275156	ClinicalTrials.gov: NCT02275156. Estimation Study to Assess the Effect of Severe Renal Impairment and End-stage Renal Disease Hemodialysis on the Pharmacokinetics of Evolocumab [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275156. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[033]	NCT02207634	ClinicalTrials.gov: NCT02207634. Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[034]	NCT02739984	ClinicalTrials.gov: NCT02739984. Evaluation of Evolocumab (AMG 145) Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739984. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[035]	NCT03193047	ClinicalTrials.gov: NCT03193047. Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193047. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[036]	NCT02585895	ClinicalTrials.gov: NCT02585895. Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585895. [Zugriff: 04.10.2021]. 2017.	Patienten-population
[037]	NCT03287609	ClinicalTrials.gov: NCT03287609. EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS) [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287609. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[038]	NCT03869073	ClinicalTrials.gov: NCT03869073. Evolocumab for PCSK9 Lowering in Early Acute Sepsis (The PLEASe Study) [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869073. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[039]	NCT03515304	ClinicalTrials.gov: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515304. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[040]	NCT04510844	ClinicalTrials.gov: NCT04510844. Evolocumab In Advanced Chronic Kidney Disease Trial [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510844. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[041]	NCT04082442	ClinicalTrials.gov: NCT04082442. Evolocumab in Patients With Acute MI [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082442. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[042]	NCT03791593	ClinicalTrials.gov: NCT03791593. EVOlocumab in Stable Heart Failure With Reduced Ejection Fraction of Ischemic Etiology: EVO-HF Pilot [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791593. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[043]	NCT04951856	ClinicalTrials.gov: NCT04951856. Evolocumab or Normal Strategies to Reach LDL Objectives in Acute Myocardial Infarction Upbound to PCI [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951856. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[044]	NCT04659525	ClinicalTrials.gov: NCT04659525. Evolocumab Plus Ezetimibe in Haemodialized Statin-intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659525. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[045]	NCT04397653	ClinicalTrials.gov: NCT04397653. Evolocumab Plus Ezetimibe in High Risk Haemodialized Statin Intolerant Patients [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397653. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[046]	NCT02957604	ClinicalTrials.gov: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[047]	NCT03429998	ClinicalTrials.gov: NCT03429998. Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429998. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[048]	NCT03932721	ClinicalTrials.gov: NCT03932721. EXpanded Combination of Evolocumab Plus Empagliflozin on Diabetes: EXCEED-BHS3 Trial [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932721. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[049]	NCT04701242	ClinicalTrials.gov: NCT04701242. Ezetimibe Utilization Early After Acute Myocardial Infarction, „EzAMI Trial“ [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701242. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[050]	NCT03080935	ClinicalTrials.gov: NCT03080935. Fourier Open-label Extension Study in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080935. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[051]	NCT04141579	ClinicalTrials.gov: NCT04141579. Functional Improvement of Coronary Artery Narrowing by Cholesterol Reduction With a PCSK9 Antibody [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141579. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[052]	NCT01764633	ClinicalTrials.gov: NCT01764633. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764633. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[053]	NCT02867813	ClinicalTrials.gov: NCT02867813. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867813. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[054]	NCT04087915	ClinicalTrials.gov: NCT04087915. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With High Risk Coronary Artery Disease (FORWARD) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087915. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[055]	NCT04656028	ClinicalTrials.gov: NCT04656028. Genetic Testing and Motivational Counseling for FH [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656028. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[056]	NCT01813422	ClinicalTrials.gov: NCT01813422. GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibOdy as Measured by intraVascular Ultrasound [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[057]	NCT01375764	ClinicalTrials.gov: NCT01375764. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375764. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[058]	NCT01763905	ClinicalTrials.gov: NCT01763905. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2 [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[059]	NCT01984424	ClinicalTrials.gov: NCT01984424. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3 [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[060]	NCT02634580	ClinicalTrials.gov: NCT02634580. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-4 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634580. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[061]	NCT04416425	ClinicalTrials.gov: NCT04416425. Hemodynamic Change of Coronary Atherosclerotic Plaque After Evolocumab Treatment [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416425. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[062]	NCT03570697	ClinicalTrials.gov: NCT03570697. Imaging of Coronary Plaques in Subjects Treated With Evolocumab [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570697. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[063]	NCT04719221	ClinicalTrials.gov: NCT04719221. Impact of Evolocumab as an Additional Lipid-lowering Therapy to Changes in Lipid Core Burden Index of Non-culprit Vulnerable Plaque in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for the Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04719221. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[064]	NCT03944577	ClinicalTrials.gov: NCT03944577. Impact of Evolocumab in Cardiac Transplant Patients With CAV [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944577. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[065]	NCT03096288	ClinicalTrials.gov: NCT03096288. Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096288. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[066]	NCT03331666	ClinicalTrials.gov: NCT03331666. Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331666. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[067]	NCT04941105	ClinicalTrials.gov: NCT04941105. Impact of PCSK9 Inhibition on Clinical Outcome in Patients During the Inflammatory Stage of the COVID-19 [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04941105. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[068]	NCT04338165	ClinicalTrials.gov: NCT04338165. Impact of PCSK9 Inhibitors on Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Proved by Myocardial Ischemia and Needing Coronarography [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338165. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[069]	NCT01380730	ClinicalTrials.gov: NCT01380730. LAPLACE-TIMI 57: Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Assessment With PCSK9 monoclonaL Antibody Inhibition Combined With Statin thErapy [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380730. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[070]	NCT01763866	ClinicalTrials.gov: NCT01763866. LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763866. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[071]	NCT04608474	ClinicalTrials.gov: NCT04608474. Lipid Management in Renal Transplant Recipients Using Evolocumab [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608474. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[072]	NCT02808403	ClinicalTrials.gov: NCT02808403. Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab in Japan [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808403. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Studientyp
[073]	NCT04613167	ClinicalTrials.gov: NCT04613167. Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Premature Coronary Artery Disease and Treatment [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613167. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[074]	NCT01763827	ClinicalTrials.gov: NCT01763827. Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2 [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[075]	NCT01375777	ClinicalTrials.gov: NCT01375777. Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Adults Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375777. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[076]	NCT03851263	ClinicalTrials.gov: NCT03851263. Multislice Computed Tomography Assessment of PCSK9 Inhibition on Coronary Perfusion [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851263. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[077]	NCT04128475	ClinicalTrials.gov: NCT04128475. Observational Study of Cardiovascular Disease [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128475. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[078]	NCT01439880	ClinicalTrials.gov: NCT01439880. Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439880. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[079]	NCT02624869	ClinicalTrials.gov: NCT02624869. 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) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624869. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Studientyp
[080]	NCT02304484	ClinicalTrials.gov: NCT02304484. Open-label Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304484. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[081]	NCT01854918	ClinicalTrials.gov: NCT01854918. Open-label Extension Study of Evolocumab (AMG 145) in Adults With Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[082]	NCT04665830	ClinicalTrials.gov: NCT04665830. PCSK 9 Inhibition as Secondary Prevention in Renal Transplant Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665830. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[083]	NCT05043740	ClinicalTrials.gov: NCT05043740. PCSK9 Inhibitor on ACS Patients With Multivessel Disease and Relatively Low LDL-C Level in Chinese Population [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05043740. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[084]	NCT04101643	ClinicalTrials.gov: NCT04101643. PCSK9 Inhibitor Treatment for Patients With SPG5 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101643. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[085]	NCT04073797	ClinicalTrials.gov: NCT04073797. PET Imaging of Inflammation and Lipid Lowering Study [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073797. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[086]	NCT04189484	ClinicalTrials.gov: NCT04189484. Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: PCSK9 Inhibitors [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189484. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[087]	NCT04034485	ClinicalTrials.gov: NCT04034485. Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 With Evolocumab in HoFH [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034485. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[088]	NCT03110432	ClinicalTrials.gov: NCT03110432. Prospective German Very High Cardiovascular Risk Patients Dyslipidemia Treatment Indication Registry [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110432. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[089]	NCT04573777	ClinicalTrials.gov: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573777. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[090]	NCT01763918	ClinicalTrials.gov: NCT01763918. Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763918. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[091]	NCT01375751	ClinicalTrials.gov: NCT01375751. Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375751. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[092]	NCT03433755	ClinicalTrials.gov: NCT03433755. Safety and Efficacy of Evolocumab in Addition to Optimal Stable Background Statin Therapy in Chinese Participants With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433755. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[093]	NCT02662569	ClinicalTrials.gov: NCT02662569. Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662569. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[094]	NCT03403374	ClinicalTrials.gov: NCT03403374. Safety and Tolerability of Repatha® (Evolocumab) in Indian Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403374. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[095]	NCT02833844	ClinicalTrials.gov: NCT02833844. Safety, Tolerability and Efficacy on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) of Evolocumab in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hyperlipidemia/Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833844. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[096]	NCT03175367	ClinicalTrials.gov: NCT03175367. Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175367. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[097]	NCT01953328	ClinicalTrials.gov: NCT01953328. Study of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Reduction Using Evolocumab (AMG 145) in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328. [Zugriff: 04.10.2021]. 2015.	Patienten-population
[098]	NCT04847752	ClinicalTrials.gov: NCT04847752. Study of Predictive Factors Related to Prognosis of Patients With Ischemic Stroke Due to Large-artery Atherosclerosis [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847752. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[099]	NCT01879319	ClinicalTrials.gov: NCT01879319. Study to Assess in Home Use of Evolocumab (AMG 145) Administration Using Either an Automated Mini-doser or a Prefilled Autoinjector/Pen [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319. [Zugriff: 04.10.2021]. 2015.	Patienten-population
[100]	NCT01849497	ClinicalTrials.gov: NCT01849497. Study to Assess In-home Use of Evolocumab (AMG 145) Using a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[101]	NCT04319081	ClinicalTrials.gov: NCT04319081. Study to Evaluate Changes in Cognitive Function in Patients Treated With PCSK9 Inhibitors [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04319081. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[102]	NCT04937413	ClinicalTrials.gov: NCT04937413. Study to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab in rHGG [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04937413. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[103]	NCT02906124	ClinicalTrials.gov: NCT02906124. Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906124. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[104]	NCT04313270	ClinicalTrials.gov: NCT04313270. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia Treated With Evolocumab® [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313270. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[105]	NCT04073134	ClinicalTrials.gov: NCT04073134. The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073134. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[106]	NCT03829046	ClinicalTrials.gov: NCT03829046. The Effects of Evolocumab in Patients With Diabetes and Atherosclerotic Vascular Disease [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829046. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[107]	NCT01624142	ClinicalTrials.gov: NCT01624142. Trial Assessing Long Term USe of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624142. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[108]	NCT01588496	ClinicalTrials.gov: NCT01588496. Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588496. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[109]	NCT04790513	ClinicalTrials.gov: NCT04790513. Trial to Evaluate Efficacy and Safety of LIB003, Evolocumab and Alirocumab in High-risk CVD Patients [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790513. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[110]	NCT02941016	ClinicalTrials.gov: NCT02941016. Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941016. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
ICTRP			
[111]	KCT0005323	ICTRP: KCT0005323. The effect of EVOlocumab and combination lipid-lowering agent on infarct size in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention; A prospective, randomized controlled trial (EVO-STEMI) [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005323 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=17306). 2020.	Patienten-population
[112]	KCT0005577	ICTRP: KCT0005577. Efficacy and Safety of Evolocumab prior to CABG in multivessel coronary artery disease: A prospective, randomized, open, controlled, multicenter, phase 3 clinical trial [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005577 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=18985). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[113]	ChiCTR1900024526	ICTRP: ChiCTR1900024526. Effect of perioperative use of PCSK9 inhibitor evolocumab on prognosis of myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024526 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=41116). 2020.	Patienten-population
[114]	ChiCTR1900025233	ICTRP: ChiCTR1900025233. Effects of evolocumab on plaque stability and clinical prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease [online]. Stand: 08.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025233 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42228). 2019.	Patienten-population
[115]	ChiCTR2000031373	ICTRP: ChiCTR2000031373. Safety, tolerability and pharmacokinetics of recombinant human anti-PCSK9 monoclonal antibody injection (SAL003) in Chinese healthy volunteers: a single-center, placebo / rebion control, single-dose, dose-escalating phase I clinical trial [online]. Stand: 03.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031373 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51471). 2020.	Patienten-population
[116]	ChiCTR2000032570	ICTRP: ChiCTR2000032570. The efficacy of evolocumab on thin-fiber cap plaque in patients with very high-risk ASCVD: a randomized controlled trial [online]. Stand: 05.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032570 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=53041). 2020.	Patienten-population
[117]	ChiCTR2000035056	ICTRP: ChiCTR2000035056. A randomized, multicenter trial evaluating the efficacy for early use of PCSK9 inhibitors before primary percutaneous coronary intervention in patients with Acute Myocardial Infarction [online]. Stand: 08.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035056 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=54260). 2020.	Patienten-population
[118]	ChiCTR2100043261	ICTRP: ChiCTR2100043261. The effect of evolocumab on the prognosis of patients with acute coronary syndrome [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043261 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=64134). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[119]	CTRI/2014/01/004324	ICTRP: CTRI/2014/01/004324. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When evolocumab is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease - FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004324 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8147). 2021.	Patienten-population
[120]	CTRI/2018/04/013182	ICTRP: CTRI/2018/04/013182. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India - 20170199 - RAMAN [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013182 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23425). 2021.	Patienten-population
[121]	CTRI/2020/12/029838	ICTRP: CTRI/2020/12/029838. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy - NIL [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029838 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48068). 2021.	Patienten-population
[122]	NCT01133522	ICTRP: NCT01133522. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133522 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133522). 2020.	Patienten-population
[123]	NCT01375751	ICTRP: NCT01375751. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subject With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375751 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375751). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[124]	NCT01375764	ICTRP: NCT01375764. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375764 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375764). 2021.	Patienten-population
[125]	NCT01375777	ICTRP: NCT01375777. A Randomized, Placebo- and Ezetimibe-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375777). 2021.	Patienten-population
[126]	NCT01380730	ICTRP: NCT01380730. LAPLACE TIMI 57 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380730 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01380730). 2021.	Patienten-population
[127]	NCT01439880	ICTRP: NCT01439880. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 (Evolocumab) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439880 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01439880). 2020.	Patienten-population
[128]	NCT01516879	ICTRP: NCT01516879. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 (Evolocumab) on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516879 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01516879). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[129]	NCT01588496	ICTRP: NCT01588496. 2-part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588496 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588496). 2020.	Patienten-population
[130]	NCT01624142	ICTRP: NCT01624142. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624142 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142). 2020.	Patienten-population
[131]	NCT01652703	ICTRP: NCT01652703. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Stable Statin Therapy in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia and High Cardiovascular Risk [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652703 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652703). 2020.	Patienten-population
[132]	NCT01763827	ICTRP: NCT01763827. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763827 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763827). 2020.	Patienten-population
[133]	NCT01763866	ICTRP: NCT01763866. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763866 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763866). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[134]	NCT01763905	ICTRP: NCT01763905. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763905 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763905). 2020.	Patienten-population
[135]	NCT01763918	ICTRP: NCT01763918. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763918 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763918). 2020.	Patienten-population
[136]	NCT01764633	ICTRP: NCT01764633. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764633 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633). 2020.	Patienten-population
[137]	NCT01813422	ICTRP: NCT01813422. A Double-blind, Randomized, Multi-center, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden as Measured by Intravascular Ultrasound in Subjects Undergoing Coronary Catheterization [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813422 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01813422). 2020.	Patienten-population
[138]	NCT01849497	ICTRP: NCT01849497. A Multi-center, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects‘ Ability to Administer a Full Dose of Evolocumab (AMG 145) in Home-use, Using Either a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849497 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01849497). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[139]	NCT01854918	ICTRP: NCT01854918. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854918 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01854918). 2020.	Patienten-population
[140]	NCT01879319	ICTRP: NCT01879319. A Multicenter, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects‘ Ability to Administer a Full Dose of Evolocumab (AMG 145) in Home-use, Using Either a 3.5 mL Personal Injector or a Prefilled Autoinjector/Pen. [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879319 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01879319). 2017.	Patienten-population
[141]	NCT01953328	ICTRP: NCT01953328. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Japanese Subjects With High Cardiovascular Risk and With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953328 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01953328). 2017.	Patienten-population
[142]	NCT01984424	ICTRP: NCT01984424. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984424 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984424). 2020.	Patienten-population
[143]	NCT02189837	ICTRP: NCT02189837. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Site Study to Evaluate the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment, Alone and in Combination With Atorvastatin, on Lipoprotein Kinetics [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189837 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02189837). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[144]	NCT02275156	ICTRP: NCT02275156. Phase 1, Open-label, Single-dose Study of Evolocumab (AMG 145) Administered Subcutaneously to Subjects With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment or End Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275156 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275156). 2020.	Patienten-population
[145]	NCT02304484	ICTRP: NCT02304484. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304484 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304484). 2020.	Patienten-population
[146]	NCT02585895	ICTRP: NCT02585895. 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 [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02585895 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585895). 2017.	Patienten-population
[147]	NCT02624869	ICTRP: NCT02624869. Open-label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624869 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624869). 2021.	Studientyp
[148]	NCT02634580	ICTRP: NCT02634580. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Japanese Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634580 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634580). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[149]	NCT02662569	ICTRP: NCT02662569. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia (BERSON) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662569 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662569). 2020.	Patienten-population
[150]	NCT02729025	ICTRP: NCT02729025. A RaNdomized Double-blInd Placebo ConTrolled Study Characterizing THe Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall Inflammation in Patients With Elevated Lp(a) (ANITSCHKOW) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729025 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729025). 2020.	Patienten-population
[151]	NCT02739984	ICTRP: NCT02739984. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739984 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739984). 2020.	Patienten-population
[152]	NCT02770131	ICTRP: NCT02770131. Observational Serial Chart Review of Repatha® Use in European Subjects With Hyperlipidaemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770131 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02770131). 2020.	Patienten-population
[153]	NCT02808403	ICTRP: NCT02808403. Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab (AMG 145) in Japan [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808403 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02808403). 2021.	Studientyp
[154]	NCT02833844	ICTRP: NCT02833844. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy on LDL-C of Evolocumab (AMG 145) in Subjects With HIV and With Hyperlipidemia and/or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02833844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833844). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[155]	NCT02867813	ICTRP: NCT02867813. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867813 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867813). 2020.	Patienten-population
[156]	NCT02906124	ICTRP: NCT02906124. A Multinational Observational Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906124 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906124). 2020.	Patienten-population
[157]	NCT02941016	ICTRP: NCT02941016. Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941016 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941016). 2020.	Patienten-population
[158]	NCT02948777	ICTRP: NCT02948777. Effects of PCSK9 Inhibition by Evolocumab on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02948777). 2020.	Patienten-population
[159]	NCT02957604	ICTRP: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957604 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02957604). 2020.	Patienten-population
[160]	NCT03080935	ICTRP: NCT03080935. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03080935 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03080935). 2020.	Patienten-population
[161]	NCT03096288	ICTRP: NCT03096288. Impact of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on the Pharmacodynamic Effects of Clopidogrel in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and High On-Treatment Platelet Reactivity [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03096288 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096288). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[162]	NCT03193047	ICTRP: NCT03193047. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg QD When Added to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)-Inhibitor Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047). 2020.	Patienten-population
[163]	NCT03247972	ICTRP: NCT03247972. Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03247972 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03247972). 2020.	Patienten-population
[164]	NCT03258281	ICTRP: NCT03258281. Effects of Evolocumab on Platelet Reactivity in Patients With Diabetes Mellitus After Elective Percutaneous Coronary Intervention [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258281 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03258281). 2020.	Patienten-population
[165]	NCT03287609	ICTRP: NCT03287609. EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287609 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287609). 2020.	Patienten-population
[166]	NCT03331666	ICTRP: NCT03331666. Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331666 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03331666). 2020.	Patienten-population
[167]	NCT03337698	ICTRP: NCT03337698. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung) [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337698 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[168]	NCT03403374	ICTRP: NCT03403374. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403374 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03403374). 2020.	Patienten-population
[169]	NCT03429998	ICTRP: NCT03429998. Comparative Pilot Study of the Effectiveness of Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429998 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03429998). 2020.	Patienten-population
[170]	NCT03433755	ICTRP: NCT03433755. 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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433755 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433755). 2021.	Patienten-population
[171]	NCT03500302	ICTRP: NCT03500302. Effect of Evolocumab on Coronary Endothelial Function [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500302 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03500302). 2020.	Patienten-population
[172]	NCT03515304	ICTRP: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Study [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515304 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03515304). 2021.	Patienten-population
[173]	NCT03570697	ICTRP: NCT03570697. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570697 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570697). 2021.	Patienten-population
[174]	NCT03626831	ICTRP: NCT03626831. Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-group, Prospective Clinical Study to Analyse the Effect of Evolocumab on Vascular Function [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03626831 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03626831). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[175]	NCT03689946	ICTRP: NCT03689946. Effect of Evolocumab on Coronary Artery Plaque Volume and Composition by Coronary CTA (CCTA) and Microcalcification by F18-NaF PET: A Phase 3 Study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689946 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689946). 2021.	Patienten-population
[176]	NCT03791593	ICTRP: NCT03791593. EVOlocumab in Stable Heart Failure With Reduced Ejection Fraction of Ischemic Etiology: EVO-HF Pilot [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03791593 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03791593). 2020.	Patienten-population
[177]	NCT03811223	ICTRP: NCT03811223. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Trial to Evaluate the Effects of Evolocumab Added to Standard Lipid-lowering Therapy on Fasting and Post Fat Load Lipids in Patients With Familial Dysbetalipoproteinemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811223 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03811223). 2020.	Patienten-population
[178]	NCT03829046	ICTRP: NCT03829046. The Effects of Evolocumab on Endothelial and Inflammatory Biocellular Markers in Patients With Diabetes and Atherosclerotic Vascular Disease (METCHNIKOFF) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829046 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829046). 2020.	Patienten-population
[179]	NCT03851263	ICTRP: NCT03851263. Multi-slice CT Scan Assessment of the Impact of PCSK9 Inhibition With Evolocumab on Coronary Perfusion in Patients With Reduced Coronary Fractional Flow Reserve (FFR). [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851263 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03851263). 2020.	Patienten-population
[180]	NCT03869073	ICTRP: NCT03869073. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2a Trial of Efficacy and Safety of Evolocumab for PCSK9 Lowering in Early Acute Sepsis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869073 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869073). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[181]	NCT03872401	ICTRP: NCT03872401. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872401 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872401). 2021.	Patienten-population
[182]	NCT03900026	ICTRP: NCT03900026. A Randomized Trial of Evolocumab on Saphenous Vein Graft Patency Following Coronary Artery Bypass Surgery (NEWTON-CABG) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900026 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03900026). 2020.	Patienten-population
[183]	NCT03932721	ICTRP: NCT03932721. EXpanded Combination of Evolocumab Plus Empagliflozin on Diabetes: EXCEED-BHS3 Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932721 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03932721). 2020.	Patienten-population
[184]	NCT03944577	ICTRP: NCT03944577. Impact of Evolocumab (Repatha) in Cardiac Transplant Patients With Coronary Allograft Vasculopathy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944577 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944577). 2020.	Patienten-population
[185]	NCT04034485	ICTRP: NCT04034485. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 With Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034485 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034485). 2021.	Patienten-population
[186]	NCT04073134	ICTRP: NCT04073134. Cholesterol Reduction With Evolocumab and Coronary MicrovascuLar Function and Coronary Flow: The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073134 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04073134). 2020.	Patienten-population
[187]	NCT04082442	ICTRP: NCT04082442. Evolocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Double-blind, Prospective, Randomized Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082442 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082442). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[188]	NCT04087915	ICTRP: NCT04087915. A Perspective, Cohort Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With High Risk Cardiovascular Disease [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04087915 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087915). 2021.	Patienten-population
[189]	NCT04100434	ICTRP: NCT04100434. Effect of Evolocumab Added to Moderate-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering and Cardiovascular Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04100434 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04100434). 2020.	Patienten-population
[190]	NCT04101643	ICTRP: NCT04101643. PCSK9 Inhibitor Treatment for Patients With Hereditary Spastic Paraplegia Type 5 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04101643 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04101643). 2020.	Patienten-population
[191]	NCT04128475	ICTRP: NCT04128475. Long-term Study of LDL-c Lowering With Evolocumab: Observational Follow-up After the FOURIER OUTCOMES Trial. [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128475 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04128475). 2020.	Patienten-population
[192]	NCT04189484	ICTRP: NCT04189484. Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Clinical Study 2: PCSK9 Inhibitors - Alirocumab and Evolocumab [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189484 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04189484). 2021.	Patienten-population
[193]	NCT04303377	ICTRP: NCT04303377. Early Treatment With evOlocumab in Patients With sT-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary pCi (ExOTIC Study) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303377 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303377). 2021.	Patienten-population
[194]	NCT04306081	ICTRP: NCT04306081. Effect of Evolocumab in Functional Status and LDL Oxidation of Patients With Peripheral Arterial Disease (Evol-PAD) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306081 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306081). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[195]	NCT04306471	ICTRP: NCT04306471. Effect of Evolocumab in Patients With Critical Limb Ischemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306471 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306471). 2020.	Patienten-population
[196]	NCT04313270	ICTRP: NCT04313270. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia Treated With Evolocumab® [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313270 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313270). 2021.	Patienten-population
[197]	NCT04338165	ICTRP: NCT04338165. Effect of Impact of PCSK9 Inhibitors on Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Proved by Myocardial Ischemia and Needing Coronarography : a Monocentric, Prospective, Randomized and Open-label Phase II Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338165 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04338165). 2020.	Patienten-population
[198]	NCT04397653	ICTRP: NCT04397653. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialized Statin Intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397653 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397653). 2020.	Patienten-population
[199]	NCT04416425	ICTRP: NCT04416425. Hemodynamic Change of Coronary Atherosclerotic Plaque After Evolocumab Treatment: A Serial Follow-Up Study by Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416425 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04416425). 2021.	Patienten-population
[200]	NCT04510844	ICTRP: NCT04510844. A Phase IV, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial To Study The Effects Of Evolocumab In Stage IV-V Chronic Kidney Disease: The Cardiovascular and Lipid-Lowering Effects Of Evolocumab In Advanced Chronic Kidney Disease Trial [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04510844). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[201]	NCT04539223	ICTRP: NCT04539223. Study of Lipids Inside the Carotid With Evolocumab: A Randomized Trial of Evolocumab on Carotid Artery Atherosclerotic Plaque Morphology Prior to Carotid EndArterectomy (SLICE-CEA CardioLink-8 Study) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539223 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539223). 2020.	Patienten-population
[202]	NCT04573010	ICTRP: NCT04573010. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573010 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573010). 2020.	Patienten-population
[203]	NCT04573777	ICTRP: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573777). 2021.	Patienten-population
[204]	NCT04608474	ICTRP: NCT04608474. Lipid Management in Renal Transplant Recipients: A Pilot Study Evaluating the Use of PCSK-9 Inhibitor, Evolocumab. [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608474 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04608474). 2021.	Patienten-population
[205]	NCT04613167	ICTRP: NCT04613167. Genetic, Biochemical and Functional Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Premature Coronary Artery Disease and Treatment Options [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613167 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04613167). 2020.	Patienten-population
[206]	NCT04659525	ICTRP: NCT04659525. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialized Statin Intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04659525 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659525). 2021.	Patienten-population
[207]	NCT04665830	ICTRP: NCT04665830. PCSK 9 Inhibition as Secondary Prevention in Renal Transplant Patients With Cardiovascular Disease. [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665830 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04665830). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[208]	NCT04710368	ICTRP: NCT04710368. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Characteristics: a Multimodality Imaging Study [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04710368 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04710368). 2021.	Patienten-population
[209]	NCT04719221	ICTRP: NCT04719221. A Single-center, Randomized, Parallel-group, Open-label Pilot Study to Evaluate the Impact of Evolocumab as an Additional Lipid-lowering Therapy to Changes in Lipid Core Burden Index of Non-culprit Vulnerable Plaque in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for the Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04719221 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04719221). 2021.	Patienten-population
[210]	NCT04730973	ICTRP: NCT04730973. CARotid plaqUe StabilizatiOn and Regression With Evolocumab: the CARUSO Study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730973 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730973). 2021.	Patienten-population
[211]	NCT04790513	ICTRP: NCT04790513. Randomized, Open-label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003, Evolocumab and Alirocumab in CVD Patients, or at High Risk for CVD, on Stable Lipid-Lowering Therapy Requiring Additional LDL-C Reduction (LIBerate-H2H) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790513 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790513). 2021.	Patienten-population
[212]	NCT04862260	ICTRP: NCT04862260. A Phase 1 Feasibility Study of Cholesterol Metabolism Disruption (Evolocumab, Atorvastatin and Ezetimibe) in Combination With FOLFIRINOX in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862260 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862260). 2021.	Patienten-population
[213]	NCT04937413	ICTRP: NCT04937413. A Phase 0/Surgical Window-of-opportunity Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab in Patients With Recurrent High-grade Glioma or Glioblastoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04937413 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04937413). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[214]	NCT04941105	ICTRP: NCT04941105. Impact of PCSK9 Inhibition on Clinical Outcome in Patients During the Inflammatory Stage of the COVID-19: the Randomized, Double-blind, Phase III IMPACT-SIRIO 5 Study. [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941105 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04941105). 2021.	Patienten-population
[215]	JPRN-jRCTs051180022	ICTRP: JPRN-jRCTs051180022. Impact of evolocumab on periprocedural microvascular damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) - Evocation Trial [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180022 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180022). 2020.	Patienten-population
[216]	JPRN-jRCTs071200032	ICTRP: JPRN-jRCTs071200032. PCSK9 Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction in patients with hypercholesterolemia after coronary stenting, a Multicenter Randomized Controlled Trial - CuVIC-2 Trial [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200032 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071200032). 2021.	Patienten-population
[217]	JPRN-UMIN000018818	ICTRP: JPRN-UMIN000018818. Trail against hyperlipidemia Patients with high risks to Investigate the effect ON small dense ldl & idl by using middlE dosE rosuvastatin, atrovastatin, psSk-9 inhibitor(relationship of blood ANGPTL, Sortilin, miRNA and so on level) (PIONEERs in Saitama Study 3) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018818 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021766). 2019.	Patienten-population
[218]	JPRN-UMIN000022604	ICTRP: JPRN-UMIN000022604. 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. [online]. Stand: 02.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022604 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026029). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[219]	JPRN-UMIN000022603	ICTRP: JPRN-UMIN000022603. 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. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022603 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026056). 2019.	Patienten-population
[220]	JPRN-UMIN000023448	ICTRP: JPRN-UMIN000023448. Impact of lipid-lowering therapy with Evolocumab on coronary plaque regression in patients with coronary artery disease. [online]. Stand: 05.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023448 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026837). 2019.	Patienten-population
[221]	JPRN-UMIN000023483	ICTRP: JPRN-UMIN000023483. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitor for dyslipidemia - EVOLUTION trial (effects of EVOLocUmab on lipid and oxidaTIve stress biOmarkers in high-risk patieNts with Cardiovascular disease) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023483 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027050). 2021.	Patienten-population
[222]	JPRN-UMIN000028178	ICTRP: JPRN-UMIN000028178. Effects of Evolocumab on carotid plaque. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028178 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032264). 2019.	Patienten-population
[223]	JPRN-UMIN000031990	ICTRP: JPRN-UMIN000031990. Impact of evolocumab on periprocedural microvascular damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031990 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036517). 2019.	Patienten-population
[224]	JPRN-UMIN000032844	ICTRP: JPRN-UMIN000032844. Efficacy of Evolocumab in patients with arteriosclerosis obliterans. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037458). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[225]	JPRN-UMIN000034592	ICTRP: JPRN-UMIN000034592. Comparative clinical study of alilocumab (Praluent) and evorocumab (Repatha) for dyslipidemia - Alilocumab and evorocumab for dyslipidemia [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034592 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039437). 2020.	Patienten-population
[226]	JPRN-UMIN000038242	ICTRP: JPRN-UMIN000038242. The effect of Evolocumab on primary nephrotic syndrome - The effect of Evolocumab on primary nephrotic syndrome [online]. Stand: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038242 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043592). 2019.	Patienten-population
[227]	JPRN-UMIN000040373	ICTRP: JPRN-UMIN000040373. Individual clinical efficacy and safety of low-density lipoprotein cholesterol-lowering by switching from arilocumab to evolocumab(SWITCH From Arilocumab To Evolocumab study:Switch fate Study). - Switch fate Study [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040373 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046077). 2020.	Patienten-population
[228]	JPRN-UMIN000040727	ICTRP: JPRN-UMIN000040727. The crossover randomized controlled clinical trial with Alirocumab and Evolocumab:CROSS ALIVE Study - The crossover randomized controlled clinical trial with Alirocumab and Evolocumab:CROSS ALIVE Study [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040727 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046494). 2020.	Patienten-population
[229]	EUCTR2011-001527-20-HU	ICTRP: EUCTR2011-001527-20-HU. TIMI 57 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects - [online]. Stand: 07.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001527-20-HU [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20). 2012.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[230]	EUCTR2011-001528-39-ES	ICTRP: EUCTR2011-001528-39-ES. A Double-blind, Radomized, Placebo-comtrolled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 08.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001528-39-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39). 2012.	Patienten-population
[231]	EUCTR2011-001529-26-ES	ICTRP: EUCTR2011-001529-26-ES. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared with Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. Stand: 08.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001529-26-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001529-26). 2012.	Patienten-population
[232]	EUCTR2011-001544-30-DK	ICTRP: EUCTR2011-001544-30-DK. A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less - MENDEL [online]. Stand: 12.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001544-30-DK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001544-30). 2012.	Patienten-population
[233]	EUCTR2011-001915-29-GB	ICTRP: EUCTR2011-001915-29-GB. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) - OSLER [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29). 2019.	Patienten-population
[234]	EUCTR2011-001915-29-SE	ICTRP: EUCTR2011-001915-29-SE. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) - OSLER [online]. Stand: 05.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-SE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29). 2017.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[235]	EUCTR2011-001915-29-FI	ICTRP: EUCTR2011-001915-29-FI. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) - OSLER [online]. Stand: 07.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29). 2018.	Patienten-population
[236]	EUCTR2011-003827-37-CZ	ICTRP: EUCTR2011-003827-37-CZ. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects - DESCARTES, Durable Effect of PCSK9 antibody CompARed wiTh placEbo Study [online]. Stand: 10.2014. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003827-37-CZ [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003827-37). 2014.	Patienten-population
[237]	EUCTR2011-005399-40-BE	ICTRP: EUCTR2011-005399-40-BE. A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 08.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005399-40-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005399-40). 2017.	Patienten-population
[238]	EUCTR2011-005400-15-BE	ICTRP: EUCTR2011-005400-15-BE. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia - TAUSSIG - Trial Assessing long term USe of PCSK9 Inhibition in Subjects wIth Genetic LDL [online]. Stand: 05.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005400-15-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15). 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[239]	EUCTR2011-005400-15-GB	ICTRP: EUCTR2011-005400-15-GB. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia - TAUSSIG - Trial Assessing long term USe of PCSK9 Inhibition in Subjects wIth Genetic LDL [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005400-15-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15). 2019.	Patienten-population
[240]	EUCTR2012-001362-15-DK	ICTRP: EUCTR2012-001362-15-DK. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less. MENDEL-2 Monoclonal antibody against PCSK9 to reduce Elevated LDL-C in subjects currently Not receiving Drug therapy for Easing Lipid levels [online]. Stand: 01.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001362-15-DK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001362-15). 2017.	Patienten-population
[241]	EUCTR2012-001363-70-GB	ICTRP: EUCTR2012-001363-70-GB. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001363-70-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70). 2019.	Patienten-population
[242]	EUCTR2012-001363-70-BE	ICTRP: EUCTR2012-001363-70-BE. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia. LAPLACE - 2 LDL-C Assessment w/ PCSK9 MonoclonaL Antibody Inhibition Combined with Statin ThErapy [online]. Stand: 08.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001363-70-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70). 2017.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[243]	EUCTR2012-001364-30-BE	ICTRP: EUCTR2012-001364-30-BE. Title: A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor. GAUSS-2 Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects [online]. Stand: 08.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001364-30-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001364-30). 2017.	Patienten-population
[244]	EUCTR2012-001365-32-ES	ICTRP: EUCTR2012-001365-32-ES. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 11.2013. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001365-32-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001365-32). 2013.	Patienten-population
[245]	EUCTR2012-001398-97-FI	ICTRP: EUCTR2012-001398-97-FI. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease. FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk [online]. Stand: 11.2016. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001398-97-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001398-97). 2016.	Patienten-population
[246]	EUCTR2012-004357-83-HU	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-HU. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-HU [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2019.	Patienten-population
[247]	EUCTR2012-004357-83-GB	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-GB. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[248]	EUCTR2012-004357-83-SE	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-SE. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-SE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2019.	Patienten-population
[249]	EUCTR2012-004357-83-IT	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-IT. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 03.2014. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-IT [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2014.	Patienten-population
[250]	EUCTR2013-000723-14-FR	ICTRP: EUCTR2013-000723-14-FR. A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000723-14-FR [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000723-14). 2018.	Patienten-population
[251]	EUCTR2013-000935-29-CZ	ICTRP: EUCTR2013-000935-29-CZ. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects - GAUSS-3 [online]. Stand: 11.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000935-29-CZ [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29). 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[252]	EUCTR2014-001524-30-GB	ICTRP: EUCTR2014-001524-30-GB. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001524-30-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001524-30). 2019.	Patienten-population
[253]	EUCTR2014-001976-75-SE	ICTRP: EUCTR2014-001976-75-SE. A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145) - EBBINGHAUS [online]. Stand: 01.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001976-75-SE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001976-75). 2017.	Patienten-population
[254]	EUCTR2015-003731-35-NL	ICTRP: EUCTR2015-003731-35-NL. A Randomized Double-blind Placebo Controlled Study Characterizing The Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall inflammation in Patients With Elevated Lp(a) - ANITSCHKOW [online]. Stand: 07.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003731-35-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003731-35). 2018.	Patienten-population
[255]	EUCTR2015-004780-36-SK	ICTRP: EUCTR2015-004780-36-SK. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. Stand: 04.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004780-36-SK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004780-36). 2020.	Patienten-population
[256]	EUCTR2016-001176-30-FI	ICTRP: EUCTR2016-001176-30-FI. Effects of PCSK9 inhibition by Evolocumab on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes - EVOLKIN [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001176-30-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[257]	EUCTR2016-002983-16-ES	ICTRP: EUCTR2016-002983-16-ES. PILOT STUDY TO COMPARE THE EFFICACY OF EVOLOCUMAB VS LDL-APHERESIS IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA [online]. Stand: 05.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002983-16-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002983-16). 2017.	Patienten-population
[258]	EUCTR2016-003551-30-DE	ICTRP: EUCTR2016-003551-30-DE. Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003551-30-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003551-30). 2019.	Patienten-population
[259]	EUCTR2016-003815-37-GB	ICTRP: EUCTR2016-003815-37-GB. An open label, active comparator extension trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION-3) - ORION-3 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003815-37-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003815-37). 2020.	Patienten-population
[260]	EUCTR2016-004066-26-DE	ICTRP: EUCTR2016-004066-26-DE. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004066-26-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004066-26). 2021.	Patienten-population
[261]	EUCTR2017-003236-37-DE	ICTRP: EUCTR2017-003236-37-DE. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003236-37-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003236-37). 2019.	Patienten-population
[262]	EUCTR2017-003236-37-NL	ICTRP: EUCTR2017-003236-37-NL. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003236-37-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003236-37). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[263]	EUCTR2017-004129-33-DE	ICTRP: EUCTR2017-004129-33-DE. Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, prospective clinical study to analyse the effect of evolocumab on vascular function. [online]. Stand: 08.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004129-33-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004129-33). 2018.	Patienten-population
[264]	EUCTR2017-004656-30-ES	ICTRP: EUCTR2017-004656-30-ES. EVOlocumab in stable Heart Failure with reduced ejection fraction of ischemic etiology: EVO-HF Pilot - EVO-HF pilot [online]. Stand: 01.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004656-30-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004656-30). 2019.	Patienten-population
[265]	EUCTR2017-005097-19-NO	ICTRP: EUCTR2017-005097-19-NO. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients - EVOLVD [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005097-19-NO [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005097-19). 2019.	Patienten-population
[266]	EUCTR2018-001234-18-GB	ICTRP: EUCTR2018-001234-18-GB. Effect of EVOlocumab on CARotid plaque composition in asymptomatic carotid artery stenosis (EVOCAR-1) - EVOCAR-1 [online]. Stand: 02.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001234-18-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001234-18). 2020.	Patienten-population
[267]	EUCTR2018-002483-11-GB	ICTRP: EUCTR2018-002483-11-GB. CHOlesterol Reduction with Evolocumab and coronAry microvascuLar function: The CHORAL Study - Evolocumab and coronary flow: The CHORAL Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002483-11-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002483-11). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[268]	EUCTR2018-003476-12-NL	ICTRP: EUCTR2018-003476-12-NL. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial to evaluate the effects of evolocumab added to standard lipid-lowering therapy on fasting and post fat load lipids in patients with Familial Dysbetalipoproteinemia - EVOLVE-FD [online]. Stand: 12.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003476-12-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003476-12). 2019.	Patienten-population
[269]	EUCTR2019-002578-29-NL	ICTRP: EUCTR2019-002578-29-NL. Functional Improvement of non-infarcT relaTed coronary artery stenosis by Extensive LDL-C Reduction with a PCSK9 Antibody. - FITTER [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002578-29-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002578-29). 2021.	Patienten-population
[270]	EUCTR2019-003360-45-FR	ICTRP: EUCTR2019-003360-45-FR. Effect of impact of PCSK9 inhibitor on coronary microvascular dysfunction in patients with atherosclerotic cardiovascular disease proved by myocardial ischemia and needing coronarography. - MICROPROTECT [online]. Stand: 03.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003360-45-FR [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003360-45). 2020.	Patienten-population
[271]	EUCTR2019-003611-62-NO	ICTRP: EUCTR2019-003611-62-NO. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy. - LIB003-003 [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003611-62-NO [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003611-62). 2020.	Patienten-population
[272]	EUCTR2020-001000-42-AT	ICTRP: EUCTR2020-001000-42-AT. The relationship of cholesterol-lowering drugs with steroid HORMONEs, bile acids, vitamin D, the immune system and related diseases such as depression and osteoporosis - Chormone [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001000-42-AT [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001000-42). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[273]	EUCTR2021-000573-80-FR	ICTRP: EUCTR2021-000573-80-FR. Acute Myocardial infarction Upbound to percutaneous coronary intervention, immediately (STEMI) or in the Next three Days (NSTEMI), and randomized to Subcutaneous Evolocumab or Normal strategies to reach guidelines LDL objectives in the real-world - The AMUNDSEN-real study- [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000573-80-FR [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000573-80). 2021.	Patienten-population
EU-CTR			
[274]	EUCTR2011-001915-29	EU-CTR: 2011-001915-29. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[275]	EUCTR2011-001544-30	EU-CTR: 2011-001544-30. A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001544-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[276]	EUCTR2011-001528-39	EU-CTR: 2011-001528-39. A Double-blind, Radomized, Placebo-comtrolled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[277]	EUCTR2011-001529-26	EU-CTR: 2011-001529-26. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared with Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001529-26 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[278]	EUCTR2011-001527-20	EU-CTR: 2011-001527-20. TIMI 57 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[279]	EUCTR2011-005400-15	EU-CTR: 2011-005400-15. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[280]	EUCTR2012-001363-70	EU-CTR: 2012-001363-70. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[281]	EUCTR2012-001398-97	EU-CTR: 2012-001398-97. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease. FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001398-97 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[282]	EUCTR2011-005399-40	EU-CTR: 2011-005399-40. A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005399-40 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[283]	EUCTR2011-003827-37	EU-CTR: 2011-003827-37. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003827-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[284]	EUCTR2012-001365-32	EU-CTR: 2012-001365-32. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001365-32 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[285]	EUCTR2012-001362-15	EU-CTR: 2012-001362-15. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less. MENDEL-2 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001362-15 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[286]	EUCTR2012-001364-30	EU-CTR: 2012-001364-30. Title: A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor. GAUSS-2 Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001364-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[287]	EUCTR2012-004208-37	EU-CTR: 2012-004208-37. A Randomized, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of AMG-145 Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004208-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[288]	EUCTR2012-004357-83	EU-CTR: 2012-004357-83. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[289]	EUCTR2014-001976-75	EU-CTR: 2014-001976-75. A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001976-75 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[290]	EUCTR2014-001524-30	EU-CTR: 2014-001524-30. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001524-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[291]	EUCTR2013-000723-14	EU-CTR: 2013-000723-14. A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000723-14 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[292]	EUCTR2013-000935-29	EU-CTR: 2013-000935-29. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[293]	EUCTR2015-001343-37	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001343-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[294]	EUCTR2015-002276-25	EU-CTR: 2015-002276-25. Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002276-25 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Studientyp
[295]	EUCTR2015-004780-36	EU-CTR: 2015-004780-36. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004780-36 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[296]	EUCTR2015-004711-21	EU-CTR: 2015-004711-21. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004711-21 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[297]	EUCTR2015-003731-35	EU-CTR: 2015-003731-35. A Randomized Double-blind Placebo Controlled Study Characterizing The Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall inflammation in Patients With Elevated Lp(a) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003731-35 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[298]	EUCTR2016-004066-26	EU-CTR: 2016-004066-26. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004066-26 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[299]	EUCTR2015-004735-12	EU-CTR: 2015-004735-12. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter Study toEvaluate Safety, Tolerability, and Efficacy on LDL-C of Evolocumab (AMG 145) in Subjects with HIV and with Hyperlipidemia and/or Mixed Dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004735-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[300]	EUCTR2017-003236-37	EU-CTR: 2017-003236-37. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003236-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[301]	EUCTR2018-004565-14	EU-CTR: 2018-004565-14. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004565-14 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[302]	EUCTR2020-005111-51	EU-CTR: 2020-005111-51. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005111-51 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[303]	EUCTR2021-000573-80	EU-CTR: 2021-000573-80. Acute Myocardial infarction Upbound to percutaneous coronary intervention, immediately (STEMI) or in the Next three Days (NSTEMI), and randomized to Subcutaneous Evolocumab or Normal strategies to reach guidelines LDL objectives in the real-world - The AMUNDSEN-real study- [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000573-80 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[304]	EUCTR2016-001176-30	EU-CTR: 2016-001176-30. Effects of PCSK9 inhibition by Evolocumab on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[305]	EUCTR2017-004129-33	EU-CTR: 2017-004129-33. Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, prospective clinical study to analyse the effect of evolocumab on vascular function [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004129-33 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[306]	EUCTR2018-002483-11	EU-CTR: 2018-002483-11. CHOlesterol Reduction with Evolocumab and coronAry microvascuLar function: The CHORAL Flow Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002483-11 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[307]	EUCTR2018-001234-18	EU-CTR: 2018-001234-18. Effect of EVOlocumab on CARotid plaque composition in asymptomatic carotid artery stenosis (EVOCAR-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001234-18 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[308]	EUCTR2017-004656-30	EU-CTR: 2017-004656-30. EVOlocumab in stable Heart Failure with reduced ejection fraction of ischemic etiology: EVO-HF Pilot [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004656-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[309]	EUCTR2019-001491-11	EU-CTR: 2019-001491-11. Phase IV study for efficacy and safety of Evolocumab added to Ezetimibe (Standard of Care) in high cardiovascular risk haemodialized statin intolerant patients with hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001491-11 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[310]	EUCTR2019-003611-62	EU-CTR: 2019-003611-62. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003611-62 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[311]	EUCTR2020-004394-49	EU-CTR: 2020-004394-49. Open-Label Extension Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Patients With Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Cardiovascular Disease, or at High Risk for Cardiovascular Disease, on Stable Lipid-Lowering Therapy Requiring Additional Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction (LIBerate-OLE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004394-49 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[312]	EUCTR2020-001000-42	EU-CTR: 2020-001000-42. The relationship of cholesterol-lowering drugs with steroid HORMONEs, bile acids, vitamin D, the immune system and related diseases such as depression and osteoporosis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001000-42 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[313]	EUCTR2016-003815-37	EU-CTR: 2016-003815-37. An open label, active comparator extension trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and and elevated LDL-C (ORION-3) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003815-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[314]	EUCTR2020-002630-32	EU-CTR: 2020-002630-32. Dose response and safety of an oral PCSK9i, NNC0385-0434, in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or ASCVD risk on maximally tolerated statin dose and other lipid-lowering therapy requiring further LDL-C reduction [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002630-32 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[315]	EUCTR2017-005097-19	EU-CTR: 2017-005097-19. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005097-19 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[316]	EUCTR2019-002578-29	EU-CTR: 2019-002578-29. Functional Improvement of non-infarcT relaTed coronary artery stenosis by Extensive LDL-C Reduction with a PCSK9 Antibody [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002578-29 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[317]	EUCTR2017-001508-31	EU-CTR: 2017-001508-31. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Varying Doses and Dose Regimens of Evinacumab in Patients with Persistent Hypercholesterolemia Despite Maximally Tolerated Lipid Modifying Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001508-31 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[318]	EUCTR2016-002983-16	EU-CTR: 2016-002983-16. Pilot Study to Compare the Efficacy of Evolocumab Vs Ldl-Apheresis in Patients with Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002983-16 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[319]	EUCTR2021-002343-30	EU-CTR: 2021-002343-30. A randomized trial of evolocumab on saphenous vein graft patency following coronary artery bypass surgery (NEWTON-CABG) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002343-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[320]	EUCTR2016-003551-30	EU-CTR: 2016-003551-30. Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003551-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[321]	EUCTR2019-003360-45	EU-CTR: 2019-003360-45. Effect of impact of PCSK9 inhibitor on coronary microvascular dysfunction in patients with atherosclerotic cardiovascular disease proved by myocardial ischemia and needing coronarography [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003360-45 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[322]	EUCTR2018-003476-12	EU-CTR: 2018-003476-12. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial to evaluate the effects of evolocumab added to standard lipid-lowering therapy on fasting and post fat load lipids in patients with Familial Dysbetalipoproteinemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003476-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

Patientenpopulation a2)

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04992065	ClinicalTrials.gov: NCT04992065. A Research Study Looking at How NNC0385-0434 Tablets Work to Lower Blood Cholesterol in People With Heart Disease or a High Risk of Heart Disease [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992065. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[002]	NCT04539223	ClinicalTrials.gov: NCT04539223. A Study of Evolocumab on Carotid Artery Atherosclerotic Plaque Morphology Prior to Carotid EndArterectomy [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539223. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[003]	NCT03337698	ClinicalTrials.gov: NCT03337698. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[004]	NCT01652703	ClinicalTrials.gov: NCT01652703. A Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Japanese Subjects [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652703. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[005]	NCT03060577	ClinicalTrials.gov: NCT03060577. An Extension Trial of Inclisiran Compared to Evolocumab in Participants With Cardiovascular Disease and High Cholesterol [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060577. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[006]	NCT03247972	ClinicalTrials.gov: NCT03247972. Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247972. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[007]	NCT01133522	ClinicalTrials.gov: NCT01133522. 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 [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133522. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[008]	NCT04730973	ClinicalTrials.gov: NCT04730973. CARotid plaqUe StabilizatiOn and Regression With Evolocumab [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730973. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[009]	NCT02770131	ClinicalTrials.gov: NCT02770131. Chart Review of Repatha® in Subjects With Hyperlipidaemia [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770131. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[010]	NCT04862260	ClinicalTrials.gov: NCT04862260. Cholesterol Disruption in Combination With FOLFIRINOX in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862260. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[011]	NCT04369664	ClinicalTrials.gov: NCT04369664. CHOlesterol Lowering and Residual Risk in Type 2 Diabetes [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369664. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[012]	NCT03734211	ClinicalTrials.gov: NCT03734211. Cholesterol Lowering With EVOLocumab to Prevent Cardiac Allograft Vasculopathy in De-novo Heart Transplant Recipients [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734211. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[013]	NCT01516879	ClinicalTrials.gov: NCT01516879. Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516879. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[014]	NCT04303377	ClinicalTrials.gov: NCT04303377. Early Treatment With Evolocumab in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303377. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[015]	NCT04100434	ClinicalTrials.gov: NCT04100434. Effect of Evolocumab Added to Moderate-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering and Cardiovascular Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100434. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[016]	NCT04306081	ClinicalTrials.gov: NCT04306081. Effect of Evolocumab in Functional Status and LDL Oxidation of Patients With Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306081. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[017]	NCT03872401	ClinicalTrials.gov: NCT03872401. Effect of Evolocumab in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872401. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[018]	NCT04306471	ClinicalTrials.gov: NCT04306471. Effect of Evolocumab in Patients With Critical Limb Ischemia (Evol-CLI) [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306471. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[019]	NCT03931161	ClinicalTrials.gov: NCT03931161. Effect of Evolocumab on Carotid Plaque Composition in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis (EVOCAR-1) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931161. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[020]	NCT03689946	ClinicalTrials.gov: NCT03689946. Effect of Evolocumab on Coronary Artery Plaque Volume and Composition by CCTA and Microcalcification by F18-NaF PET [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689946. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[021]	NCT03500302	ClinicalTrials.gov: NCT03500302. Effect of Evolocumab on Coronary Endothelial Function [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500302. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[022]	NCT04710368	ClinicalTrials.gov: NCT04710368. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Characteristics [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04710368. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[023]	NCT03900026	ClinicalTrials.gov: NCT03900026. Effect of Evolocumab on Saphenous Vein Graft Patency Following Coronary Artery Bypass Surgery [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900026. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[024]	NCT03626831	ClinicalTrials.gov: NCT03626831. Effect of Evolocumab on Vascular Function [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626831. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[025]	NCT04968509	ClinicalTrials.gov: NCT04968509. Effect of PCSK9 InhibitorS On Calcific Aortic Valve DiseasE [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04968509. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[026]	NCT04314167	ClinicalTrials.gov: NCT04314167. Effect of Serum LDL Cholesterol Concentration on Pancreatic Insulin Secretion [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314167. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[027]	NCT03258281	ClinicalTrials.gov: NCT03258281. Effects of Evolocumab on Platelet Reactivity in Patients With Diabetes Mellitus After Elective Percutaneous Coronary Intervention [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258281. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[028]	NCT03811223	ClinicalTrials.gov: NCT03811223. Effects of Evolocumab Versus Placebo Added to Standard Lipid-lowering Therapy on Fasting and Post Fat Load Lipids in Patients With Familial Dysbetalipoproteinemia [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811223. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[029]	NCT02948777	ClinicalTrials.gov: NCT02948777. Effects of PCSK9 Inhibition by Evolocumab on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948777. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[030]	NCT02729025	ClinicalTrials.gov: NCT02729025. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition on Arterial Wall Inflammation in Patients With Elevated Lipoprotein(a) (Lp(a)) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729025. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[031]	NCT02189837	ClinicalTrials.gov: NCT02189837. Effects on Lipoprotein Metabolism From PCSK9 Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189837. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[032]	NCT02275156	ClinicalTrials.gov: NCT02275156. Estimation Study to Assess the Effect of Severe Renal Impairment and End-stage Renal Disease Hemodialysis on the Pharmacokinetics of Evolocumab [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275156. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[033]	NCT02207634	ClinicalTrials.gov: NCT02207634. Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207634. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[034]	NCT02739984	ClinicalTrials.gov: NCT02739984. Evaluation of Evolocumab (AMG 145) Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739984. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[035]	NCT03193047	ClinicalTrials.gov: NCT03193047. Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193047. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[036]	NCT02585895	ClinicalTrials.gov: NCT02585895. Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585895. [Zugriff: 04.10.2021]. 2017.	Patienten-population
[037]	NCT03287609	ClinicalTrials.gov: NCT03287609. EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS) [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287609. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[038]	NCT03869073	ClinicalTrials.gov: NCT03869073. Evolocumab for PCSK9 Lowering in Early Acute Sepsis (The PLEASe Study) [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869073. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[039]	NCT03515304	ClinicalTrials.gov: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515304. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[040]	NCT04510844	ClinicalTrials.gov: NCT04510844. Evolocumab In Advanced Chronic Kidney Disease Trial [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510844. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[041]	NCT04082442	ClinicalTrials.gov: NCT04082442. Evolocumab in Patients With Acute MI [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082442. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[042]	NCT03791593	ClinicalTrials.gov: NCT03791593. EVOlocumab in Stable Heart Failure With Reduced Ejection Fraction of Ischemic Etiology: EVO-HF Pilot [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791593. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[043]	NCT04951856	ClinicalTrials.gov: NCT04951856. Evolocumab or Normal Strategies to Reach LDL Objectives in Acute Myocardial Infarction Upbound to PCI [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951856. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[044]	NCT04659525	ClinicalTrials.gov: NCT04659525. Evolocumab Plus Ezetimibe in Haemodialized Statin-intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659525. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[045]	NCT04397653	ClinicalTrials.gov: NCT04397653. Evolocumab Plus Ezetimibe in High Risk Haemodialized Statin Intolerant Patients [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397653. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[046]	NCT02957604	ClinicalTrials.gov: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[047]	NCT03429998	ClinicalTrials.gov: NCT03429998. Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429998. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[048]	NCT03932721	ClinicalTrials.gov: NCT03932721. EXpanded Combination of Evolocumab Plus Empagliflozin on Diabetes: EXCEED-BHS3 Trial [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932721. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[049]	NCT04701242	ClinicalTrials.gov: NCT04701242. Ezetimibe Utilization Early After Acute Myocardial Infarction, „EzAMI Trial“ [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701242. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[050]	NCT03080935	ClinicalTrials.gov: NCT03080935. Fourier Open-label Extension Study in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080935. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[051]	NCT04141579	ClinicalTrials.gov: NCT04141579. Functional Improvement of Coronary Artery Narrowing by Cholesterol Reduction With a PCSK9 Antibody [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141579. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[052]	NCT01764633	ClinicalTrials.gov: NCT01764633. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764633. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[053]	NCT02867813	ClinicalTrials.gov: NCT02867813. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867813. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[054]	NCT04087915	ClinicalTrials.gov: NCT04087915. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With High Risk Coronary Artery Disease (FORWARD) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087915. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[055]	NCT04656028	ClinicalTrials.gov: NCT04656028. Genetic Testing and Motivational Counseling for FH [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656028. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[056]	NCT01813422	ClinicalTrials.gov: NCT01813422. GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibOdy as Measured by intraVascular Ultrasound [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813422. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[057]	NCT01375764	ClinicalTrials.gov: NCT01375764. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375764. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[058]	NCT01763905	ClinicalTrials.gov: NCT01763905. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2 [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763905. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[059]	NCT01984424	ClinicalTrials.gov: NCT01984424. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3 [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984424. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[060]	NCT02634580	ClinicalTrials.gov: NCT02634580. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-4 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634580. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[061]	NCT04416425	ClinicalTrials.gov: NCT04416425. Hemodynamic Change of Coronary Atherosclerotic Plaque After Evolocumab Treatment [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416425. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[062]	NCT03570697	ClinicalTrials.gov: NCT03570697. Imaging of Coronary Plaques in Subjects Treated With Evolocumab [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570697. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[063]	NCT04719221	ClinicalTrials.gov: NCT04719221. Impact of Evolocumab as an Additional Lipid-lowering Therapy to Changes in Lipid Core Burden Index of Non-culprit Vulnerable Plaque in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for the Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04719221. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[064]	NCT03944577	ClinicalTrials.gov: NCT03944577. Impact of Evolocumab in Cardiac Transplant Patients With CAV [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944577. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[065]	NCT03096288	ClinicalTrials.gov: NCT03096288. Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096288. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[066]	NCT03331666	ClinicalTrials.gov: NCT03331666. Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331666. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[067]	NCT04941105	ClinicalTrials.gov: NCT04941105. Impact of PCSK9 Inhibition on Clinical Outcome in Patients During the Inflammatory Stage of the COVID-19 [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04941105. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[068]	NCT04338165	ClinicalTrials.gov: NCT04338165. Impact of PCSK9 Inhibitors on Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Proved by Myocardial Ischemia and Needing Coronarography [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338165. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[069]	NCT01380730	ClinicalTrials.gov: NCT01380730. LAPLACE-TIMI 57: Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Assessment With PCSK9 monoclonaL Antibody Inhibition Combined With Statin thErapy [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380730. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[070]	NCT01763866	ClinicalTrials.gov: NCT01763866. LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763866. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[071]	NCT04608474	ClinicalTrials.gov: NCT04608474. Lipid Management in Renal Transplant Recipients Using Evolocumab [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608474. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[072]	NCT02808403	ClinicalTrials.gov: NCT02808403. Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab in Japan [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808403. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Studientyp
[073]	NCT04613167	ClinicalTrials.gov: NCT04613167. Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Premature Coronary Artery Disease and Treatment [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613167. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[074]	NCT01763827	ClinicalTrials.gov: NCT01763827. Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2 [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763827. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[075]	NCT01375777	ClinicalTrials.gov: NCT01375777. Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Adults Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375777. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[076]	NCT03851263	ClinicalTrials.gov: NCT03851263. Multislice Computed Tomography Assessment of PCSK9 Inhibition on Coronary Perfusion [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851263. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[077]	NCT04128475	ClinicalTrials.gov: NCT04128475. Observational Study of Cardiovascular Disease [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128475. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[078]	NCT01439880	ClinicalTrials.gov: NCT01439880. Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439880. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[079]	NCT02624869	ClinicalTrials.gov: NCT02624869. 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) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624869. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Studientyp
[080]	NCT02304484	ClinicalTrials.gov: NCT02304484. Open-label Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304484. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[081]	NCT01854918	ClinicalTrials.gov: NCT01854918. Open-label Extension Study of Evolocumab (AMG 145) in Adults With Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854918. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[082]	NCT04665830	ClinicalTrials.gov: NCT04665830. PCSK 9 Inhibition as Secondary Prevention in Renal Transplant Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665830. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[083]	NCT05043740	ClinicalTrials.gov: NCT05043740. PCSK9 Inhibitor on ACS Patients With Multivessel Disease and Relatively Low LDL-C Level in Chinese Population [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05043740. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[084]	NCT04101643	ClinicalTrials.gov: NCT04101643. PCSK9 Inhibitor Treatment for Patients With SPG5 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101643. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[085]	NCT04073797	ClinicalTrials.gov: NCT04073797. PET Imaging of Inflammation and Lipid Lowering Study [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073797. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[086]	NCT04189484	ClinicalTrials.gov: NCT04189484. Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: PCSK9 Inhibitors [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189484. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[087]	NCT04034485	ClinicalTrials.gov: NCT04034485. Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 With Evolocumab in HoFH [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034485. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[088]	NCT03110432	ClinicalTrials.gov: NCT03110432. Prospective German Very High Cardiovascular Risk Patients Dyslipidemia Treatment Indication Registry [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110432. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[089]	NCT04573777	ClinicalTrials.gov: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573777. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[090]	NCT01763918	ClinicalTrials.gov: NCT01763918. Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763918. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[091]	NCT01375751	ClinicalTrials.gov: NCT01375751. Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375751. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[092]	NCT03433755	ClinicalTrials.gov: NCT03433755. Safety and Efficacy of Evolocumab in Addition to Optimal Stable Background Statin Therapy in Chinese Participants With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433755. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[093]	NCT02662569	ClinicalTrials.gov: NCT02662569. Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662569. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[094]	NCT03403374	ClinicalTrials.gov: NCT03403374. Safety and Tolerability of Repatha® (Evolocumab) in Indian Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403374. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[095]	NCT02833844	ClinicalTrials.gov: NCT02833844. Safety, Tolerability and Efficacy on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) of Evolocumab in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hyperlipidemia/Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833844. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[096]	NCT03175367	ClinicalTrials.gov: NCT03175367. Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175367. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[097]	NCT01953328	ClinicalTrials.gov: NCT01953328. Study of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Reduction Using Evolocumab (AMG 145) in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953328. [Zugriff: 04.10.2021]. 2015.	Patienten-population
[098]	NCT04847752	ClinicalTrials.gov: NCT04847752. Study of Predictive Factors Related to Prognosis of Patients With Ischemic Stroke Due to Large-artery Atherosclerosis [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847752. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[099]	NCT01879319	ClinicalTrials.gov: NCT01879319. Study to Assess in Home Use of Evolocumab (AMG 145) Administration Using Either an Automated Mini-doser or a Prefilled Autoinjector/Pen [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879319. [Zugriff: 04.10.2021]. 2015.	Patienten-population
[100]	NCT01849497	ClinicalTrials.gov: NCT01849497. Study to Assess In-home Use of Evolocumab (AMG 145) Using a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849497. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[101]	NCT04319081	ClinicalTrials.gov: NCT04319081. Study to Evaluate Changes in Cognitive Function in Patients Treated With PCSK9 Inhibitors [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04319081. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[102]	NCT04937413	ClinicalTrials.gov: NCT04937413. Study to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab in rHGG [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04937413. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[103]	NCT02906124	ClinicalTrials.gov: NCT02906124. Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906124. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[104]	NCT04313270	ClinicalTrials.gov: NCT04313270. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia Treated With Evolocumab® [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313270. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[105]	NCT04073134	ClinicalTrials.gov: NCT04073134. The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073134. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[106]	NCT03829046	ClinicalTrials.gov: NCT03829046. The Effects of Evolocumab in Patients With Diabetes and Atherosclerotic Vascular Disease [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829046. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[107]	NCT01624142	ClinicalTrials.gov: NCT01624142. Trial Assessing Long Term USe of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624142. [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patienten-population
[108]	NCT01588496	ClinicalTrials.gov: NCT01588496. Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588496. [Zugriff: 04.10.2021]. 2018.	Patienten-population
[109]	NCT04790513	ClinicalTrials.gov: NCT04790513. Trial to Evaluate Efficacy and Safety of LIB003, Evolocumab and Alirocumab in High-risk CVD Patients [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790513. [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[110]	NCT02941016	ClinicalTrials.gov: NCT02941016. Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941016. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patienten-population
[111]	NCT02392559	ClinicalTrials.gov: NCT02392559. Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic Low-Density Lipoprotein (LDL) Disorders [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392559. [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Kontrolle
ICTRP			
[112]	KCT0005323	ICTRP: KCT0005323. The effect of EVOlocumab and combination lipid-lowering agent on infarct size in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention; A prospective, randomized controlled trial (EVO-STEMI) [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005323 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=17306). 2020.	Patienten-population
[113]	KCT0005577	ICTRP: KCT0005577. Efficacy and Safety of Evolocumab prior to CABG in multivessel coronary artery disease: A prospective, randomized, open, controlled, multicenter, phase 3 clinical trial [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005577 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=18985). 2021.	Patienten-population
[114]	ChiCTR1900024526	ICTRP: ChiCTR1900024526. Effect of perioperative use of PCSK9 inhibitor evolocumab on prognosis of myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024526 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=41116). 2020.	Patienten-population
[115]	ChiCTR1900025233	ICTRP: ChiCTR1900025233. Effects of evolocumab on plaque stability and clinical prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease [online]. Stand: 08.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025233 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42228). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[116]	ChiCTR2000031373	ICTRP: ChiCTR2000031373. Safety, tolerability and pharmacokinetics of recombinant human anti-PCSK9 monoclonal antibody injection (SAL003) in Chinese healthy volunteers: a single-center, placebo / rebion control, single-dose, dose-escalating phase I clinical trial [online]. Stand: 03.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031373 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51471). 2020.	Patienten-population
[117]	ChiCTR2000032570	ICTRP: ChiCTR2000032570. The efficacy of evolocumab on thin-fiber cap plaque in patients with very high-risk ASCVD: a randomized controlled trial [online]. Stand: 05.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032570 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=53041). 2020.	Patienten-population
[118]	ChiCTR2000035056	ICTRP: ChiCTR2000035056. A randomized, multicenter trial evaluating the efficacy for early use of PCSK9 inhibitors before primary percutaneous coronary intervention in patients with Acute Myocardial Infarction [online]. Stand: 08.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035056 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=54260). 2020.	Patienten-population
[119]	ChiCTR2100043261	ICTRP: ChiCTR2100043261. The effect of evolocumab on the prognosis of patients with acute coronary syndrome [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043261 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=64134). 2021.	Patienten-population
[120]	CTRI/2014/01/004324	ICTRP: CTRI/2014/01/004324. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When evolocumab is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease - FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004324 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8147). 2021.	Patienten-population
[121]	CTRI/2018/04/013182	ICTRP: CTRI/2018/04/013182. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India - 20170199 - RAMAN [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013182 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23425). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[122]	CTRI/2020/12/029838	ICTRP: CTRI/2020/12/029838. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy - NIL [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029838 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48068). 2021.	Patienten-population
[123]	NCT01133522	ICTRP: NCT01133522. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133522 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133522). 2020.	Patienten-population
[124]	NCT01375751	ICTRP: NCT01375751. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subject With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375751 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375751). 2021.	Patienten-population
[125]	NCT01375764	ICTRP: NCT01375764. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375764 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375764). 2021.	Patienten-population
[126]	NCT01375777	ICTRP: NCT01375777. A Randomized, Placebo- and Ezetimibe-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375777). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[127]	NCT01380730	ICTRP: NCT01380730. LAPLACE TIMI 57 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380730 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01380730). 2021.	Patienten-population
[128]	NCT01439880	ICTRP: NCT01439880. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 (Evolocumab) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439880 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01439880). 2020.	Patienten-population
[129]	NCT01516879	ICTRP: NCT01516879. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 (Evolocumab) on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516879 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01516879). 2020.	Patienten-population
[130]	NCT01588496	ICTRP: NCT01588496. 2-part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588496 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588496). 2020.	Patienten-population
[131]	NCT01624142	ICTRP: NCT01624142. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG145) on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624142 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[132]	NCT01652703	ICTRP: NCT01652703. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Stable Statin Therapy in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia and High Cardiovascular Risk [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652703 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652703). 2020.	Patienten-population
[133]	NCT01763827	ICTRP: NCT01763827. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763827 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763827). 2020.	Patienten-population
[134]	NCT01763866	ICTRP: NCT01763866. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763866 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763866). 2021.	Patienten-population
[135]	NCT01763905	ICTRP: NCT01763905. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763905 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763905). 2020.	Patienten-population
[136]	NCT01763918	ICTRP: NCT01763918. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763918 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763918). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[137]	NCT01764633	ICTRP: NCT01764633. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764633 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633). 2020.	Patienten-population
[138]	NCT01813422	ICTRP: NCT01813422. A Double-blind, Randomized, Multi-center, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden as Measured by Intravascular Ultrasound in Subjects Undergoing Coronary Catheterization [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813422 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01813422). 2020.	Patienten-population
[139]	NCT01849497	ICTRP: NCT01849497. A Multi-center, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects‘ Ability to Administer a Full Dose of Evolocumab (AMG 145) in Home-use, Using Either a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849497 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01849497). 2020.	Patienten-population
[140]	NCT01854918	ICTRP: NCT01854918. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854918 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01854918). 2020.	Patienten-population
[141]	NCT01879319	ICTRP: NCT01879319. A Multicenter, Randomized Study in Subjects With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia to Assess Subjects‘ Ability to Administer a Full Dose of Evolocumab (AMG 145) in Home-use, Using Either a 3.5 mL Personal Injector or a Prefilled Autoinjector/Pen. [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879319 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01879319). 2017.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[142]	NCT01953328	ICTRP: NCT01953328. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Japanese Subjects With High Cardiovascular Risk and With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953328 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01953328). 2017.	Patienten-population
[143]	NCT01984424	ICTRP: NCT01984424. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984424 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984424). 2020.	Patienten-population
[144]	NCT02189837	ICTRP: NCT02189837. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Site Study to Evaluate the Effects of Evolocumab (AMG 145) Treatment, Alone and in Combination With Atorvastatin, on Lipoprotein Kinetics [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189837 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02189837). 2020.	Patienten-population
[145]	NCT02275156	ICTRP: NCT02275156. Phase 1, Open-label, Single-dose Study of Evolocumab (AMG 145) Administered Subcutaneously to Subjects With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment or End Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275156 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275156). 2020.	Patienten-population
[146]	NCT02304484	ICTRP: NCT02304484. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304484 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304484). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[147]	NCT02392559	ICTRP: NCT02392559. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for LDL-C Reduction in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With HeFH [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392559 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392559). 2020.	Kontrolle
[148]	NCT02585895	ICTRP: NCT02585895. 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 [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02585895 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585895). 2017.	Patienten-population
[149]	NCT02624869	ICTRP: NCT02624869. Open-label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624869 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624869). 2021.	Studientyp
[150]	NCT02634580	ICTRP: NCT02634580. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Japanese Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634580 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634580). 2020.	Patienten-population
[151]	NCT02662569	ICTRP: NCT02662569. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia (BERSON) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662569 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662569). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[152]	NCT02729025	ICTRP: NCT02729025. A RaNdomized Double-blInd Placebo ConTrolled Study Characterizing THe Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall Inflammation in Patients With Elevated Lp(a) (ANITSCHKOW) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729025 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729025). 2020.	Patienten-population
[153]	NCT02739984	ICTRP: NCT02739984. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739984 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739984). 2020.	Patienten-population
[154]	NCT02770131	ICTRP: NCT02770131. Observational Serial Chart Review of Repatha® Use in European Subjects With Hyperlipidaemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770131 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02770131). 2020.	Patienten-population
[155]	NCT02808403	ICTRP: NCT02808403. Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab (AMG 145) in Japan [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808403 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02808403). 2021.	Studientyp
[156]	NCT02833844	ICTRP: NCT02833844. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy on LDL-C of Evolocumab (AMG 145) in Subjects With HIV and With Hyperlipidemia and/or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02833844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833844). 2020.	Patienten-population
[157]	NCT02867813	ICTRP: NCT02867813. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867813 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867813). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[158]	NCT02906124	ICTRP: NCT02906124. A Multinational Observational Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906124 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906124). 2020.	Patienten-population
[159]	NCT02941016	ICTRP: NCT02941016. Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941016 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941016). 2020.	Patienten-population
[160]	NCT02948777	ICTRP: NCT02948777. Effects of PCSK9 Inhibition by Evolocumab on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02948777). 2020.	Patienten-population
[161]	NCT02957604	ICTRP: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957604 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02957604). 2020.	Patienten-population
[162]	NCT03080935	ICTRP: NCT03080935. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03080935 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03080935). 2020.	Patienten-population
[163]	NCT03096288	ICTRP: NCT03096288. Impact of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on the Pharmacodynamic Effects of Clopidogrel in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and High On-Treatment Platelet Reactivity [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03096288 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096288). 2021.	Patienten-population
[164]	NCT03193047	ICTRP: NCT03193047. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg QD When Added to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)-Inhibitor Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[165]	NCT03247972	ICTRP: NCT03247972. Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03247972 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03247972). 2020.	Patienten-population
[166]	NCT03258281	ICTRP: NCT03258281. Effects of Evolocumab on Platelet Reactivity in Patients With Diabetes Mellitus After Elective Percutaneous Coronary Intervention [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258281 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03258281). 2020.	Patienten-population
[167]	NCT03287609	ICTRP: NCT03287609. EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287609 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287609). 2020.	Patienten-population
[168]	NCT03331666	ICTRP: NCT03331666. Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331666 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03331666). 2020.	Patienten-population
[169]	NCT03337698	ICTRP: NCT03337698. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung) [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337698 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698). 2021.	Patienten-population
[170]	NCT03403374	ICTRP: NCT03403374. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403374 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03403374). 2020.	Patienten-population
[171]	NCT03429998	ICTRP: NCT03429998. Comparative Pilot Study of the Effectiveness of Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429998 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03429998). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[172]	NCT03433755	ICTRP: NCT03433755. 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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433755 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433755). 2021.	Patienten-population
[173]	NCT03500302	ICTRP: NCT03500302. Effect of Evolocumab on Coronary Endothelial Function [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500302 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03500302). 2020.	Patienten-population
[174]	NCT03515304	ICTRP: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Study [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515304 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03515304). 2021.	Patienten-population
[175]	NCT03570697	ICTRP: NCT03570697. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570697 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570697). 2021.	Patienten-population
[176]	NCT03626831	ICTRP: NCT03626831. Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-group, Prospective Clinical Study to Analyse the Effect of Evolocumab on Vascular Function [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03626831 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03626831). 2021.	Patienten-population
[177]	NCT03689946	ICTRP: NCT03689946. Effect of Evolocumab on Coronary Artery Plaque Volume and Composition by Coronary CTA (CCTA) and Microcalcification by F18-NaF PET: A Phase 3 Study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689946 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689946). 2021.	Patienten-population
[178]	NCT03791593	ICTRP: NCT03791593. EVOlocumab in Stable Heart Failure With Reduced Ejection Fraction of Ischemic Etiology: EVO-HF Pilot [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03791593 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03791593). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[179]	NCT03811223	ICTRP: NCT03811223. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Trial to Evaluate the Effects of Evolocumab Added to Standard Lipid-lowering Therapy on Fasting and Post Fat Load Lipids in Patients With Familial Dysbetalipoproteinemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811223 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03811223). 2020.	Patienten-population
[180]	NCT03829046	ICTRP: NCT03829046. The Effects of Evolocumab on Endothelial and Inflammatory Biocellular Markers in Patients With Diabetes and Atherosclerotic Vascular Disease (METCHNIKOFF) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829046 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829046). 2020.	Patienten-population
[181]	NCT03851263	ICTRP: NCT03851263. Multi-slice CT Scan Assessment of the Impact of PCSK9 Inhibition With Evolocumab on Coronary Perfusion in Patients With Reduced Coronary Fractional Flow Reserve (FFR). [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851263 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03851263). 2020.	Patienten-population
[182]	NCT03869073	ICTRP: NCT03869073. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2a Trial of Efficacy and Safety of Evolocumab for PCSK9 Lowering in Early Acute Sepsis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869073 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869073). 2020.	Patienten-population
[183]	NCT03872401	ICTRP: NCT03872401. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872401 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872401). 2021.	Patienten-population
[184]	NCT03900026	ICTRP: NCT03900026. A Randomized Trial of Evolocumab on Saphenous Vein Graft Patency Following Coronary Artery Bypass Surgery (NEWTON-CABG) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900026 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03900026). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[185]	NCT03932721	ICTRP: NCT03932721. EXpanded Combination of Evolocumab Plus Empagliflozin on Diabetes: EXCEED-BHS3 Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932721 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03932721). 2020.	Patienten-population
[186]	NCT03944577	ICTRP: NCT03944577. Impact of Evolocumab (Repatha) in Cardiac Transplant Patients With Coronary Allograft Vasculopathy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944577 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944577). 2020.	Patienten-population
[187]	NCT04034485	ICTRP: NCT04034485. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 With Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034485 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034485). 2021.	Patienten-population
[188]	NCT04073134	ICTRP: NCT04073134. Cholesterol Reduction With Evolocumab and Coronary MicrovascuLar Function and Coronary Flow: The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073134 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04073134). 2020.	Patienten-population
[189]	NCT04082442	ICTRP: NCT04082442. Evolocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Double-blind, Prospective, Randomized Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082442 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082442). 2021.	Patienten-population
[190]	NCT04087915	ICTRP: NCT04087915. A Perspective, Cohort Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With High Risk Cardiovascular Disease [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04087915 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087915). 2021.	Patienten-population
[191]	NCT04100434	ICTRP: NCT04100434. Effect of Evolocumab Added to Moderate-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering and Cardiovascular Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04100434 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04100434). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[192]	NCT04101643	ICTRP: NCT04101643. PCSK9 Inhibitor Treatment for Patients With Hereditary Spastic Paraplegia Type 5 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04101643 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04101643). 2020.	Patienten-population
[193]	NCT04128475	ICTRP: NCT04128475. Long-term Study of LDL-c Lowering With Evolocumab: Observational Follow-up After the FOURIER OUTCOMES Trial. [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128475 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04128475). 2020.	Patienten-population
[194]	NCT04189484	ICTRP: NCT04189484. Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Clinical Study 2: PCSK9 Inhibitors - Alirocumab and Evolocumab [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189484 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04189484). 2021.	Patienten-population
[195]	NCT04303377	ICTRP: NCT04303377. Early Treatment With evOlocumab in Patients With sT-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary pCi (ExOTIC Study) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303377 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303377). 2021.	Patienten-population
[196]	NCT04306081	ICTRP: NCT04306081. Effect of Evolocumab in Functional Status and LDL Oxidation of Patients With Peripheral Arterial Disease (Evol-PAD) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306081 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306081). 2020.	Patienten-population
[197]	NCT04306471	ICTRP: NCT04306471. Effect of Evolocumab in Patients With Critical Limb Ischemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306471 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306471). 2020.	Patienten-population
[198]	NCT04313270	ICTRP: NCT04313270. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia Treated With Evolocumab® [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313270 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313270). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[199]	NCT04338165	ICTRP: NCT04338165. Effect of Impact of PCSK9 Inhibitors on Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Proved by Myocardial Ischemia and Needing Coronarography: a Monocentric, Prospective, Randomized and Open-label Phase II Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338165 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04338165). 2020.	Patienten-population
[200]	NCT04397653	ICTRP: NCT04397653. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialized Statin Intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397653 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397653). 2020.	Patienten-population
[201]	NCT04416425	ICTRP: NCT04416425. Hemodynamic Change of Coronary Atherosclerotic Plaque After Evolocumab Treatment: A Serial Follow-Up Study by Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416425 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04416425). 2021.	Patienten-population
[202]	NCT04510844	ICTRP: NCT04510844. A Phase IV, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial To Study The Effects Of Evolocumab In Stage IV-V Chronic Kidney Disease: The Cardiovascular and Lipid-Lowering Effects Of Evolocumab In Advanced Chronic Kidney Disease Trial [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04510844). 2021.	Patienten-population
[203]	NCT04539223	ICTRP: NCT04539223. Study of Lipids Inside the Carotid With Evolocumab: A Randomized Trial of Evolocumab on Carotid Artery Atherosclerotic Plaque Morphology Prior to Carotid EndArterectomy (SLICE-CEA CardioLink-8 Study) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539223 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539223). 2020.	Patienten-population
[204]	NCT04573010	ICTRP: NCT04573010. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573010 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573010). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[205]	NCT04573777	ICTRP: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573777). 2021.	Patienten-population
[206]	NCT04608474	ICTRP: NCT04608474. Lipid Management in Renal Transplant Recipients: A Pilot Study Evaluating the Use of PCSK-9 Inhibitor, Evolocumab. [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608474 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04608474). 2021.	Patienten-population
[207]	NCT04613167	ICTRP: NCT04613167. Genetic, Biochemical and Functional Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Premature Coronary Artery Disease and Treatment Options [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613167 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04613167). 2020.	Patienten-population
[208]	NCT04659525	ICTRP: NCT04659525. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialized Statin Intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04659525 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659525). 2021.	Patienten-population
[209]	NCT04665830	ICTRP: NCT04665830. PCSK 9 Inhibition as Secondary Prevention in Renal Transplant Patients With Cardiovascular Disease. [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665830 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04665830). 2021.	Patienten-population
[210]	NCT04710368	ICTRP: NCT04710368. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Characteristics: a Multimodality Imaging Study [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04710368 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04710368). 2021.	Patienten-population
[211]	NCT04719221	ICTRP: NCT04719221. A Single-center, Randomized, Parallel-group, Open-label Pilot Study to Evaluate the Impact of Evolocumab as an Additional Lipid-lowering Therapy to Changes in Lipid Core Burden Index of Non-culprit Vulnerable Plaque in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for the Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04719221 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04719221). 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[212]	NCT04730973	ICTRP: NCT04730973. CARotid plaqUe StabilizatiOn and Regression With Evolocumab: the CARUSO Study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730973 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730973). 2021.	Patienten-population
[213]	NCT04790513	ICTRP: NCT04790513. Randomized, Open-label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003, Evolocumab and Alirocumab in CVD Patients, or at High Risk for CVD, on Stable Lipid-Lowering Therapy Requiring Additional LDL-C Reduction (LIBerate-H2H) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790513 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790513). 2021.	Patienten-population
[214]	NCT04862260	ICTRP: NCT04862260. A Phase 1 Feasibility Study of Cholesterol Metabolism Disruption (Evolocumab, Atorvastatin and Ezetimibe) in Combination With FOLFIRINOX in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862260 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862260). 2021.	Patienten-population
[215]	NCT04937413	ICTRP: NCT04937413. A Phase 0/Surgical Window-of-opportunity Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab in Patients With Recurrent High-grade Glioma or Glioblastoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04937413 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04937413). 2021.	Patienten-population
[216]	NCT04941105	ICTRP: NCT04941105. Impact of PCSK9 Inhibition on Clinical Outcome in Patients During the Inflammatory Stage of the COVID-19: the Randomized, Double-blind, Phase III IMPACT-SIRIO 5 Study. [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941105 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04941105). 2021.	Patienten-population
[217]	JPRN-jRCTs051180022	ICTRP: JPRN-jRCTs051180022. Impact of evolocumab on periprocedural microvascular damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) - Evocation Trial [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180022 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180022). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[218]	JPRN-jRCTs071200032	ICTRP: JPRN-jRCTs071200032. PCSK9 Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction in patients with hypercholesterolemia after coronary stenting, a Multicenter Randomized Controlled Trial - CuVIC-2 Trial [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200032 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071200032). 2021.	Patienten-population
[219]	JPRN-UMIN000018818	ICTRP: JPRN-UMIN000018818. Trail against hyperlipidemia Patients with high risks to Investigate the effect ON small dense ldl & idl by using middlE dosE rosuvastatin, atrovastatin, psSk-9 inhibitor (relationship of blood ANGPTL, Sortilin, miRNA and so on level) (PIONEERs in Saitama Study 3) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018818 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021766). 2019.	Patienten-population
[220]	JPRN-UMIN000022604	ICTRP: JPRN-UMIN000022604. 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 [online]. Stand: 02.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022604 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026029). 2020.	Patienten-population
[221]	JPRN-UMIN000022603	ICTRP: JPRN-UMIN000022603. 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. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022603 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026056). 2019.	Patienten-population
[222]	JPRN-UMIN000023448	ICTRP: JPRN-UMIN000023448. Impact of lipid-lowering therapy with Evolocumab on coronary plaque regression in patients with coronary artery disease. [online]. Stand: 05.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023448 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026837). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[223]	JPRN-UMIN000023483	ICTRP: JPRN-UMIN000023483. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitor for dyslipidemia - EVOLUTION trial (effects of EVOLocUmab on lipid and oxidaTIve stress biOmarkers in high-risk patieNts with Cardiovascular disease) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023483 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027050). 2021.	Patienten-population
[224]	JPRN-UMIN000028178	ICTRP: JPRN-UMIN000028178. Effects of Evolocumab on carotid plaque. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028178 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032264). 2019.	Patienten-population
[225]	JPRN-UMIN000031990	ICTRP: JPRN-UMIN000031990. Impact of evolocumab on periprocedural microvascular damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031990 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036517). 2019.	Patienten-population
[226]	JPRN-UMIN000032844	ICTRP: JPRN-UMIN000032844. Efficacy of Evolocumab in patients with arteriosclerosis obliterans. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037458). 2019.	Patienten-population
[227]	JPRN-UMIN000034592	ICTRP: JPRN-UMIN000034592. Comparative clinical study of alilocumab (Praluent) and evorocumab (Repatha) for dyslipidemia - Alilocumab and evorocumab for dyslipidemia [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034592 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039437). 2020.	Patienten-population
[228]	JPRN-UMIN000038242	ICTRP: JPRN-UMIN000038242. The effect of Evolocumab on primary nephrotic syndrome - The effect of Evolocumab on primary nephrotic syndrome [online]. Stand: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038242 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043592). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[229]	JPRN-UMIN000040373	ICTRP: JPRN-UMIN000040373. Individual clinical efficacy and safety of low-density lipoprotein cholesterol-lowering by switching from arilocumab to evolocumab(SWITCH From Arilocumab To Evolocumab study:Switch fate Study). - Switch fate Study [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040373 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046077). 2020.	Patienten-population
[230]	JPRN-UMIN000040727	ICTRP: JPRN-UMIN000040727. The crossover randomized controlled clinical trial with Alirocumab and Evolocumab:CROSS ALIVE Study - The crossover randomized controlled clinical trial with Alirocumab and Evolocumab:CROSS ALIVE Study [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040727 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046494). 2020.	Patienten-population
[231]	EUCTR2011-001527-20-HU	ICTRP: EUCTR2011-001527-20-HU. TIMI 57 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects - [online]. Stand: 07.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001527-20-HU [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20). 2012.	Patienten-population
[232]	EUCTR2011-001528-39-ES	ICTRP: EUCTR2011-001528-39-ES. A Double-blind, Radomized, Placebo-comtrolled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 08.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001528-39-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39). 2012.	Patienten-population
[233]	EUCTR2011-001529-26-ES	ICTRP: EUCTR2011-001529-26-ES. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared with Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. Stand: 08.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001529-26-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001529-26). 2012.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[234]	EUCTR2011-001544-30-DK	ICTRP: EUCTR2011-001544-30-DK. A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less - MENDEL [online]. Stand: 12.2012. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001544-30-DK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001544-30). 2012.	Patienten-population
[235]	EUCTR2011-001915-29-GB	ICTRP: EUCTR2011-001915-29-GB. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) - OSLER [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29). 2019.	Patienten-population
[236]	EUCTR2011-001915-29-SE	ICTRP: EUCTR2011-001915-29-SE. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) - OSLER [online]. Stand: 05.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-SE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29). 2017.	Patienten-population
[237]	EUCTR2011-001915-29-FI	ICTRP: EUCTR2011-001915-29-FI. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) - OSLER [online]. Stand: 07.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001915-29-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29). 2018.	Patienten-population
[238]	EUCTR2011-003827-37-CZ	ICTRP: EUCTR2011-003827-37-CZ. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects - DESCARTES, Durable Effect of PCSK9 antibody CompARed wiTh placEbo Study [online]. Stand: 10.2014. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003827-37-CZ [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003827-37). 2014.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[239]	EUCTR2011-005399-40-BE	ICTRP: EUCTR2011-005399-40-BE. A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 08.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005399-40-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005399-40). 2017.	Patienten-population
[240]	EUCTR2011-005400-15-BE	ICTRP: EUCTR2011-005400-15-BE. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia - TAUSSIG - Trial Assessing long term USe of PCSK9 Inhibition in Subjects wIth Genetic LDL [online]. Stand: 05.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005400-15-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15). 2018.	Patienten-population
[241]	EUCTR2011-005400-15-GB	ICTRP: EUCTR2011-005400-15-GB. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia - TAUSSIG - Trial Assessing long term USe of PCSK9 Inhibition in Subjects wIth Genetic LDL [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005400-15-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15). 2019.	Patienten-population
[242]	EUCTR2012-001362-15-DK	ICTRP: EUCTR2012-001362-15-DK. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less. MENDEL-2 Monoclonal antibody against PCSK9 to reduce Elevated LDL-C in subjects currently Not receiving Drug therapy for Easing Lipid levels [online]. Stand: 01.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001362-15-DK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001362-15). 2017.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[243]	EUCTR2012-001363-70-GB	ICTRP: EUCTR2012-001363-70-GB. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001363-70-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70). 2019.	Patienten-population
[244]	EUCTR2012-001363-70-BE	ICTRP: EUCTR2012-001363-70-BE. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia. LAPLACE - 2 LDL-C Assessment w/ PCSK9 MonoclonaL Antibody Inhibition Combined with Statin ThErapy [online]. Stand: 08.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001363-70-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70). 2017.	Patienten-population
[245]	EUCTR2012-001364-30-BE	ICTRP: EUCTR2012-001364-30-BE. Title: A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor. GAUSS-2 Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects [online]. Stand: 08.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001364-30-BE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001364-30). 2017.	Patienten-population
[246]	EUCTR2012-001365-32-ES	ICTRP: EUCTR2012-001365-32-ES. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. Stand: 11.2013. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001365-32-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001365-32). 2013.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[247]	EUCTR2012-001398-97-FI	ICTRP: EUCTR2012-001398-97-FI. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease. FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk [online]. Stand: 11.2016. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001398-97-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001398-97). 2016.	Patienten-population
[248]	EUCTR2012-004357-83-HU	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-HU. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-HU [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2019.	Patienten-population
[249]	EUCTR2012-004357-83-GB	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-GB. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2019.	Patienten-population
[250]	EUCTR2012-004357-83-SE	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-SE. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-SE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2019.	Patienten-population
[251]	EUCTR2012-004357-83-IT	ICTRP: EUCTR2012-004357-83-IT. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 - OSLER 2 [online]. Stand: 03.2014. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004357-83-IT [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83). 2014.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[252]	EUCTR2013-000723-14-FR	ICTRP: EUCTR2013-000723-14-FR. A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. Stand: 01.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000723-14-FR [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000723-14). 2018.	Patienten-population
[253]	EUCTR2013-000935-29-CZ	ICTRP: EUCTR2013-000935-29-CZ. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects - GAUSS-3 [online]. Stand: 11.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000935-29-CZ [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29). 2018.	Patienten-population
[254]	EUCTR2014-001524-30-GB	ICTRP: EUCTR2014-001524-30-GB. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001524-30-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001524-30). 2019.	Patienten-population
[255]	EUCTR2014-001976-75-SE	ICTRP: EUCTR2014-001976-75-SE. A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145) - EBBINGHAUS [online]. Stand: 01.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001976-75-SE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001976-75). 2017.	Patienten-population
[256]	EUCTR2015-003731-35-NL	ICTRP: EUCTR2015-003731-35-NL. A Randomized Double-blind Placebo Controlled Study Characterizing The Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall inflammation in Patients With Elevated Lp(a) - ANITSCHKOW [online]. Stand: 07.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003731-35-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003731-35). 2018.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[257]	EUCTR2015-004780-36-SK	ICTRP: EUCTR2015-004780-36-SK. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. Stand: 04.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004780-36-SK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004780-36). 2020.	Patienten-population
[258]	EUCTR2016-001176-30-FI	ICTRP: EUCTR2016-001176-30-FI. Effects of PCSK9 inhibition by Evolocumab on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes - EVOLKIN [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001176-30-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30). 2021.	Patienten-population
[259]	EUCTR2016-002983-16-ES	ICTRP: EUCTR2016-002983-16-ES. PILOT STUDY TO COMPARE THE EFFICACY OF EVOLOCUMAB VS LDL-APHERESIS IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA [online]. Stand: 05.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002983-16-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002983-16). 2017.	Patienten-population
[260]	EUCTR2016-003551-30-DE	ICTRP: EUCTR2016-003551-30-DE. Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003551-30-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003551-30). 2019.	Patienten-population
[261]	EUCTR2016-003815-37-GB	ICTRP: EUCTR2016-003815-37-GB. An open label, active comparator extension trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION-3) - ORION-3 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003815-37-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003815-37). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[262]	EUCTR2016-004066-26-DE	ICTRP: EUCTR2016-004066-26-DE. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004066-26-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004066-26). 2021.	Patienten-population
[263]	EUCTR2017-003236-37-DE	ICTRP: EUCTR2017-003236-37-DE. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003236-37-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003236-37). 2019.	Patienten-population
[264]	EUCTR2017-003236-37-NL	ICTRP: EUCTR2017-003236-37-NL. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003236-37-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003236-37). 2021.	Patienten-population
[265]	EUCTR2017-004129-33-DE	ICTRP: EUCTR2017-004129-33-DE. Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, prospective clinical study to analyse the effect of evolocumab on vascular function. [online]. Stand: 08.2018. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004129-33-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004129-33). 2018.	Patienten-population
[266]	EUCTR2017-004656-30-ES	ICTRP: EUCTR2017-004656-30-ES. EVOlocumab in stable Heart Failure with reduced ejection fraction of ischemic etiology: EVO-HF Pilot - EVO-HF pilot [online]. Stand: 01.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004656-30-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004656-30). 2019.	Patienten-population
[267]	EUCTR2017-005097-19-NO	ICTRP: EUCTR2017-005097-19-NO. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients - EVOLVD [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005097-19-NO [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005097-19). 2019.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[268]	EUCTR2018-001234-18-GB	ICTRP: EUCTR2018-001234-18-GB. Effect of EVOlocumab on CARotid plaque composition in asymptomatic carotid artery stenosis (EVOCAR-1) - EVOCAR-1 [online]. Stand: 02.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001234-18-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001234-18). 2020.	Patienten-population
[269]	EUCTR2018-002483-11-GB	ICTRP: EUCTR2018-002483-11-GB. CHOlesterol Reduction with Evolocumab and coronAry microvascuLar function: The CHORAL Study - Evolocumab and coronary flow: The CHORAL Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002483-11-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002483-11). 2019.	Patienten-population
[270]	EUCTR2018-003476-12-NL	ICTRP: EUCTR2018-003476-12-NL. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial to evaluate the effects of evolocumab added to standard lipid-lowering therapy on fasting and post fat load lipids in patients with Familial Dysbetalipoproteinemia - EVOLVE-FD [online]. Stand: 12.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003476-12-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003476-12). 2019.	Patienten-population
[271]	EUCTR2019-002578-29-NL	ICTRP: EUCTR2019-002578-29-NL. Functional Improvement of non-infarcT relaTed coronary artery stenosis by Extensive LDL-C Reduction with a PCSK9 Antibody. - FITTER [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002578-29-NL [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002578-29). 2021.	Patienten-population
[272]	EUCTR2019-003360-45-FR	ICTRP: EUCTR2019-003360-45-FR. Effect of impact of PCSK9 inhibitor on coronary microvascular dysfunction in patients with atherosclerotic cardiovascular disease proved by myocardial ischemia and needing coronarography. - MICROPROTECT [online]. Stand: 03.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003360-45-FR [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003360-45). 2020.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[273]	EUCTR2019-003611-62-NO	ICTRP: EUCTR2019-003611-62-NO. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy. - LIB003-003 [online]. Stand: 06.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003611-62-NO [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003611-62). 2020.	Patienten-population
[274]	EUCTR2020-001000-42-AT	ICTRP: EUCTR2020-001000-42-AT. The relationship of cholesterol-lowering drugs with steroid HORMONEs, bile acids, vitamin D, the immune system and related diseases such as depression and osteoporosis - Chormone [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001000-42-AT [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001000-42). 2021.	Patienten-population
[275]	EUCTR2021-000573-80-FR	ICTRP: EUCTR2021-000573-80-FR. Acute Myocardial infarction Upbound to percutaneous coronary intervention, immediately (STEMI) or in the Next three Days (NSTEMI), and randomized to Subcutaneous Evolocumab or Normal strategies to reach guidelines LDL objectives in the real-world - The AMUNDSEN-real study- [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000573-80-FR [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000573-80). 2021.	Patienten-population
EU-CTR			
[276]	EUCTR2011-001915-29	EU-CTR: 2011-001915-29. A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[277]	EUCTR2011-001544-30	EU-CTR: 2011-001544-30. A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10 Year Framingham Risk Score of 10% or Less [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001544-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[278]	EUCTR2011-001528-39	EU-CTR: 2011-001528-39. A Double-blind, Radomized, Placebo-comtrolled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[279]	EUCTR2011-001529-26	EU-CTR: 2011-001529-26. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C, Compared with Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001529-26 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[280]	EUCTR2011-001527-20	EU-CTR: 2011-001527-20. TIMI 57 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors in Hypercholesterolemic Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001527-20 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[281]	EUCTR2011-005400-15	EU-CTR: 2011-005400-15. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[282]	EUCTR2012-001363-70	EU-CTR: 2012-001363-70. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001363-70 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[283]	EUCTR2012-001398-97	EU-CTR: 2012-001398-97. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease. FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001398-97 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[284]	EUCTR2011-005399-40	EU-CTR: 2011-005399-40. A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_euctrnumber:2011-005399-40 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[285]	EUCTR2011-003827-37	EU-CTR: 2011-003827-37. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Long-term Tolerability and Durable Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hyperlipidemic Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003827-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[286]	EUCTR2012-001365-32	EU-CTR: 2012-001365-32. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001365-32 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[287]	EUCTR2012-001362-15	EU-CTR: 2012-001362-15. A Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lipid Lowering Monotherapy With AMG 145 in Subjects With a 10-Year Framingham Risk Score of 10% or Less. MENDEL-2 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001362-15 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[288]	EUCTR2012-001364-30	EU-CTR: 2012-001364-30. Title: A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor. GAUSS-2 Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001364-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[289]	EUCTR2012-004208-37	EU-CTR: 2012-004208-37. A Randomized, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of AMG-145 Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004208-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	**Ausschluss-grund** (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[290]	EUCTR2012-004357-83	EU-CTR: 2012-004357-83. A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[291]	EUCTR2014-001976-75	EU-CTR: 2014-001976-75. A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001976-75 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[292]	EUCTR2014-001524-30	EU-CTR: 2014-001524-30. A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001524-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[293]	EUCTR2013-000723-14	EU-CTR: 2013-000723-14. A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000723-14 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[294]	EUCTR2013-000935-29	EU-CTR: 2013-000935-29. A Double-blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 145, Compared With Ezetimibe, in Hypercholesterolemic Subjects Unable to Tolerate an Effective Dose of a HMG-CoA Reductase Inhibitor Due to Muscle Related Side Effects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000935-29 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[295]	EUCTR2014-002277-11	EU-CTR: 2014-002277-11. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002277-11 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Kontrolle

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[296]	EUCTR2015-001343-37	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001343-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[297]	EUCTR2015-002276-25	EU-CTR: 2015-002276-25. Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002276-25 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Studientyp
[298]	EUCTR2015-004780-36	EU-CTR: 2015-004780-36. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004780-36 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[299]	EUCTR2015-004711-21	EU-CTR: 2015-004711-21. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004711-21 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[300]	EUCTR2015-003731-35	EU-CTR: 2015-003731-35. A Randomized Double-blind Placebo Controlled Study Characterizing The Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall inflammation in Patients With Elevated Lp(a) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003731-35 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[301]	EUCTR2016-004066-26	EU-CTR: 2016-004066-26. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004066-26 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[302]	EUCTR2015-004735-12	EU-CTR: 2015-004735-12. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter Study toEvaluate Safety, Tolerability, and Efficacy on LDL-C of Evolocumab (AMG 145) in Subjects with HIV and with Hyperlipidemia and/or Mixed Dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004735-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[303]	EUCTR2017-003236-37	EU-CTR: 2017-003236-37. High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003236-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[304]	EUCTR2018-004565-14	EU-CTR: 2018-004565-14. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004565-14 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[305]	EUCTR2020-005111-51	EU-CTR: 2020-005111-51. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005111-51 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[306]	EUCTR2021-000573-80	EU-CTR: 2021-000573-80. Acute Myocardial infarction Upbound to percutaneous coronary intervention, immediately (STEMI) or in the Next three Days (NSTEMI), and randomized to Subcutaneous Evolocumab or Normal strategies to reach guidelines LDL objectives in the real-world - The AMUNDSEN-real study- [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000573-80 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[307]	EUCTR2016-001176-30	EU-CTR: 2016-001176-30. Effects of PCSK9 inhibition by Evolocumab on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[308]	EUCTR2017-004129-33	EU-CTR: 2017-004129-33. Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, prospective clinical study to analyse the effect of evolocumab on vascular function [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004129-33 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[309]	EUCTR2018-002483-11	EU-CTR: 2018-002483-11. CHOlesterol Reduction with Evolocumab and coronAry microvascuLar function: The CHORAL Flow Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002483-11 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[310]	EUCTR2018-001234-18	EU-CTR: 2018-001234-18. Effect of EVOlocumab on CARotid plaque composition in asymptomatic carotid artery stenosis (EVOCAR-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001234-18 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[311]	EUCTR2017-004656-30	EU-CTR: 2017-004656-30. EVOlocumab in stable Heart Failure with reduced ejection fraction of ischemic etiology: EVO-HF Pilot [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004656-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[312]	EUCTR2019-001491-11	EU-CTR: 2019-001491-11. Phase IV study for efficacy and safety of Evolocumab added to Ezetimibe (Standard of Care) in high cardiovascular risk haemodialized statin intolerant patients with hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001491-11 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[313]	EUCTR2019-003611-62	EU-CTR: 2019-003611-62. Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003611-62 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[314]	EUCTR2020-004394-49	EU-CTR: 2020-004394-49. Open-Label Extension Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Patients With Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Cardiovascular Disease, or at High Risk for Cardiovascular Disease, on Stable Lipid-Lowering Therapy Requiring Additional Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction (LIBerate-OLE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004394-49 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Intervention
[315]	EUCTR2020-001000-42	EU-CTR: 2020-001000-42. The relationship of cholesterol-lowering drugs with steroid HORMONEs, bile acids, vitamin D, the immune system and related diseases such as depression and osteoporosis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001000-42 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[316]	EUCTR2016-003815-37	EU-CTR: 2016-003815-37. An open label, active comparator extension trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION-3) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003815-37 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[317]	EUCTR2020-002630-32	EU-CTR: 2020-002630-32. Dose response and safety of an oral PCSK9i, NNC0385-0434, in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or ASCVD risk on maximally tolerated statin dose and other lipid-lowering therapy requiring further LDL-C reduction [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002630-32 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[318]	EUCTR2017-005097-19	EU-CTR: 2017-005097-19. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005097-19 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[319]	EUCTR2019-002578-29	EU-CTR: 2019-002578-29. Functional Improvement of non-infarcT relaTed coronary artery stenosis by Extensive LDL-C Reduction with a PCSK9 Antibody [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002578-29 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[320]	EUCTR2017-001508-31	EU-CTR: 2017-001508-31. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Varying Doses and Dose Regimens of Evinacumab in Patients with Persistent Hypercholesterolemia Despite Maximally Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001508-31 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[321]	EUCTR2016-002983-16	EU-CTR: 2016-002983-16. Pilot Study to Compare the Efficacy of Evolocumab Vs Ldl-Apheresis in Patients with Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002983-16 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[322]	EUCTR2021-002343-30	EU-CTR: 2021-002343-30. A randomized trial of evolocumab on saphenous vein graft patency following coronary artery bypass surgery (NEWTON-CABG) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002343-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[323]	EUCTR2016-003551-30	EU-CTR: 2016-003551-30. Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003551-30 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[324]	EUCTR2019-003360-45	EU-CTR: 2019-003360-45. Effect of impact of PCSK9 inhibitor on coronary microvascular dysfunction in patients with atherosclerotic cardiovascular disease proved by myocardial ischemia and needing coronarography [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003360-45 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population
[325]	EUCTR2018-003476-12	EU-CTR: 2018-003476-12. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial to evaluate the effects of evolocumab added to standard lipid-lowering therapy on fasting and post fat load lipids in patients with Familial Dysbetalipoproteinemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003476-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patienten-population

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 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 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HAUSER-RCT – a1) Patientenpopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		

2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Phase III Studie. Untersucht wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab, (Repatha®; 420 mg s. c. q. m.) im Vergleich zu Placebo (s. c. q. m.) bei pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 10 bis 17 Jahren HeFH. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Die Studienteilnehmer erhielten Evolocumab bzw. Placebo zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät.
		Primäres Studienziel
		Untersuchung der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 unter Evolocumab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät.
		Sekundäre Studienziele
		• Untersuchung des Behandlungseffektes von Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät in Bezug auf
		  o die durchschnittliche prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn im Vergleich zu Woche 22 und Woche 24,
		  o die Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 24 ggü. dem Studienbeginn sowie
		  o die prozentuale Veränderung des
		  ▪ nicht-HDL-C-Wertes,
		  ▪ ApoB,
		  ▪ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnisses und des
		  ▪ ApoB/ApoA1-Verhältnisses zwischen Studienbeginn und Woche 24.
		• Sicherheit von Evolocumab zusätzlich zur einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät.
		• Untersuchung der pharmakokinetischen (PK) Exposition.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäre Hypothese Evolocumab weist eine gute Verträglichkeit auf und führt im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Reduktion des LDL-C-Wertes, wenn es zusätzlich zu einer Diät und lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH angewendet wird. Die Reduktion des LDL-C-Wertes ist definiert als prozentuale Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 24.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** Randomisiert, Zuteilungsverhältnis: 2:1 **Verblindung:** doppelblind **Studienhorizont:** Laufzeit von 8 Wochen (Screening) + 24 Wochen (Studiendauer) **Design:** placebokontrolliert, zweiarmig, parallel **Studienorganisation:** multizentrisch, multinational **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Studienbeginn erfolgten keine Protokollanpassungen. Zwei Anpassungen fanden vor Studienbeginn statt (Amendment 1, 2). **Amendment 1 (20. Mai 2015)** *Zwischen dem Datum des Amendment 1 und dem Datum des Amendment 2 wurden keine Studienteilnehmer in die Studie randomisiert.* • Hinzunahme der Auswertungen zur Hämatologie, Urinanalyse und Anti-Evolocumab-Antikörper in Woche 12. • Aufnahme des Ausschlusses von Lipidapherese-Patienten in die Synopse. • Ergänzung der Dokumentation der Historie von Lipidtherapien. • Hinzunahme der Auswertungen der kognitiven Funktion zum Analysezeitplan sowie als explorativen Endpunkt. • Spezifizierung, dass die Fallzahlberechnung unter Annahme eines Anteils von 20 % der randomisierten Probanden erfolgte, welche das Prüfpräparat vor Studienende absetzen. • Streichung des explorativen Endpunktes „kategoriale Änderung des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) ggü. Studienbeginn“. **Amendment 2 (01. September 2015)** *Nach diesem Amendment wurden 158 Studienteilnehmer randomisiert.* • Ergänzung des expliziten Ausschlusses von Studienteilnehmern mit HoFH. • Hinzunahme der Nebenwirkungen (ADE) und krankheitsbezogenen Ereignisse („Disease related Event“, DRE) zu den Sicherheitsanalysen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Neuzuordnung des neurokognitiven Cogstate Battery Tests: Sicherheitsendpunkt statt explorativer Endpunkt. • Aufnahme diätetischer Maßnahmen als Hintergrundtherapie über die gesamte Studiendauer. • Expliziter Ausschluss von Patienten, die eine Lipidapherese erhalten. • Aufnahme der Definition von Beschwerden, die dem Prüfpräparat zugeordnet werden können in den Analysezeitplan. • Ergänzung des primären Schätzwertes. • Ergänzung der statistischen Methodik für das Berichten von Vitalparametern, Antikörper- und pharmakokinetischen Daten.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schriftliche Einwilligung des Studienteilnehmers und / oder des gesetzlichen Vertreters. • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 10 bis ≤ 17 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses (bis maximal zu dem Tag vor dem 18. Geburtstag). • Diagnose der HeFH anhand lokal anwendbarer diagnostischer Kriterien (Simon-Broome Register Group, dem Dutch Lipid Clinic Network, oder MEDPED) oder anhand genetischer Tests. • Behandlung mit einem zugelassenen Statin mit optimierter, stabiler Dosis seit ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening, die nach Ermessen des Prüfarztes keine Intensivierung erfordert. • Fettarme Diät. Bei Anwendung jeglicher anderen lipidsenkenden Therapie (z. B. Ezetimib, Anionenaustauscherharze, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin) angewendet wird, muss diese ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening unverändert gegeben worden sein; Fibrate müssen mindestens 6 Wochen vor dem Screening auf einem stabilen Level angewendet worden sein. • Nüchtern-LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) anhand Messung durch das Zentrallabor bei Screening. • Nüchtern-Triglyzerid-Wert ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) anhand Messung durch das Zentrallabor bei Screening. **Ausschlusskriterien** • HoFH. • Lipidapherese innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem Screening. • Typ-1-Diabetes oder neu diagnostizierter (innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) Typ-2-Diabetes, schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes (HbA1c > 8,5 %) oder neu diagnostizierte beeinträchtigte Glukosetoleranz (innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung).

		• Nicht oder unzureichend behandelte Hyperthyreose oder Hypothyreose, definiert anhand des schilddrüsen-stimulierenden Hormons (TSH) < unterer Wert des Normbereichs („Lower Limit of Normal“, LLN) bzw. > 1,5-fach des oberen Wertes des Normbereichs („Upper Limit of Normal“, ULN) und freie Thyroxinspiegel (T4) außerhalb des Normbereichs bei Screening. • Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated Glomerular Filtration Rate“, eGFR) von < 30 ml/min/1,73m^2 bei Screening, bestätigt durch eine Wiederholungsmessung im Abstand von mindestens 1 Woche. • Anhaltende aktive Lebererkrankung oder Leberfunktions-störung, definiert als Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > zweifach des ULN, gemäß zentraler Laboranalyse beim Screening, bestätigt durch eine Wiederholungsmessung im Abstand von mindestens 1 Woche. • Kreatinkinase (CK) > dreifach des ULN beim Screening, bestätigt durch eine Wiederholungsmessung im Abstand von mindestens 1 Woche. • Bekannte aktive Infektion oder größere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörungen gemäß Beurteilung des Prüfarztes. • Unzuverlässigkeit des Patienten aufgrund der Kenntnisse des Prüfarztes (oder eines Beauftragten) über den Patienten (z. B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr, Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls oder Psychosen). • Einnahme eines Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Inhibitor wie z. B. Anacetrapib, Dalcetrapib oder Evacetrapib in den letzten 12 Monaten oder von Mipomersen oder Lomitapid in den letzten fünf Monaten vor dem LDL-C-Screening. • Vorherige Gabe von Evolocumab oder eins anderen Prüfpräparates zur Hemmung von PCSK9. • Aktuelle Teilnahme in einer anderen Prüfeinrichtung oder Arzneimittelstudie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung der Behandlung in einer anderen Prüfeinrichtung oder Arzneimittelstudie(n). Andere Prüfverfahren oder Behandlungen während der Studienteilnahme waren ausgeschlossen. • Weibliche Patienten nach der Menarche ohne Bereitschaft, während der Behandlung mit dem Prüfpräparat (Evolocumab oder Placebo) und für weitere 15 Wochen nach Beendigung der Behandlung effektive Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden. Patientinnen, bei denen die Menarche bereits stattfand, galten als potenziell gebärfähig. • Patientinnen mit positivem Schwangerschaftstest. • Bestehende Schwangerschaft, Stillzeit oder geplante Schwangerschaft während des Screenings, während der Behandlung mit dem Prüfpräparat (Evolocumab oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo) und innerhalb von 15 Wochen nach Ende der Behandlung mit dem Prüfpräparat. • Bekannte Empfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder ihrer Hilfsstoffe, die während der Dosierung angewendet werden sollen, z. B. Carboxymethylcellulose. • Nach bestem Wissen und Gewissen des Patienten und des Prüfarztes fehlende Verfügbarkeit des Patienten für protokollpflichtige Visiten oder Untersuchungen. • Anamnese oder Hinweise auf andere klinisch bedeutsame Störungen, Zustände oder Krankheiten oder geplante oder erwartete Eingriffe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Ärzte von Amgen, wenn diese konsultiert würden, ein Risiko für die Sicherheit des Studienteilnehmers darstellen oder die Auswertung, die Verfahren oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	47 Zentren in 23 Ländern im asiatisch-pazifischen Raum (3,8 %), Europa (65,8 %), Lateinamerika (16,5 %) und Nordamerika (13,9 %): Australien, Belgien, Brasilien, Griechenland, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südafrika, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Intervention** 420 mg Evolocumab s. c. einmal pro Monat zusätzlich zur Hintergrundtherapie (lipidsenkende Therapie und Diät). Evolocumab wurde als sterile, konservierungsmittelfreie Lösung in Form von drei mechanisch vorgefüllten Einweg-AI/Pen je 140 mg (1,0 ml) subkutan angewendet. **Komparator** Placebo s. c. einmal pro Monat zusätzlich zur Hintergrund-therapie (lipidsenkende Therapie und Diät). Jede monatliche Anwendung des Prüfpräparats bestand aus 3 Injektionen mit je 1,0 ml Placebo (Anwendung durch 3 AI/Pens) mit insgesamt 3,0 ml Placebo. **Beide Behandlungsarme betreffend:** Eine Anwendung der Studienmedikation erfolgte an Tag eins, in Woche vier, acht, 12, 16 und letztmalig in Woche 20. In Woche acht und Woche 16 konnte die Anwendung der Studienmedikation bei einer optionalen Visite am Studienzentrum oder Zuhause stattfinden. Der Patient (oder ein Bevollmächtigter, wenn es sich nicht um einen qualifizierten Angehörigen eines Gesundheitsberufs handelt) musste die Kompetenz bei der Anwendung der subkutanen Injektionen nachgewiesen haben, bevor die Selbstinjektion erlaubt war. Die Anwendung der subkutanen Injektion, falls während einer Studienvisite durchgeführt, musste nach der Untersuchung der Vitalparameter, dem Elektrokardiogramm (EKG) und ggf. der Blutentnahme erfolgen. Nach der Anwendung bei der ersten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsvisite mussten die Studienteilnehmer mindestens 30 Minuten lang zur Beobachtung bleiben. **Hintergrundtherapie** Gemäß den Einschlusskriterien mussten die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine optimierte lipidsenkende Therapie und eine fettarme Diät erhalten. Dies umfasste ein Statin in der optimierten Dosis. Die entsprechende optimierte Therapie wurde vom jeweiligen behandelnden Arzt festgelegt, wenn nach dessen Ansicht keine weitere Therapieintensivierung möglich ist oder benötigt wird. Die lipidsenkende Therapie musste über mindestens 4 Wochen vor dem Screening beibehalten werden.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt**
		Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24
		Sekundäre Endpunkte
		• Durchschnittliche prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn im Vergleich zu Woche 22 und Woche 24
		• Veränderung des LDL-C Wertes in Woche 24 gegenüber dem LDL-C Ausgangswert
		• Prozentuale Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 24 folgender Parameter:
		  o Nicht-HDL-C-Werte
		  o ApoB
		  o Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis
		  o ApoB/ApoA1-Verhältnis
		Sekundäre Sicherheitsendpunkte
		• Inzidenz unerwünschter Ereignisse
		• Laborwerte und Vitalparameter bei jeder geplanten Visite
		• Inzidenz an Anti-Evolocumab-Antikörpern (bindend und neutralisierend)
		Weitere Sicherheitsendpunkte
		Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn für die Komponenten des Cogstate Battery Tests bei jeder geplanten Anwendung
		Tertiäre Endpunkte
		• Prozentuale Veränderung folgender Parameter zwischen Studienbeginn und Woche 24:
		  o Gesamtcholesterin
		  o very low-density lipoprotein cholesterin (VLDL-C)
		  o HDL-C
		  o ApoA1
		  o Triglyzeride

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Durchschnittliche prozentuale Veränderung folgender Parameter zwischen Studienbeginn ggü. Woche 22 und 24: o Nicht-HDL-C o ApoB o Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis o ApoB/ApoA1-Verhältnis o Gesamtcholesterin o VLDL-C o HDL-Cs o ApoA1 o Triglyzeride
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen des statistischen Analyseplans** <u>Amendment 1 (v2.0) vom 16. September 2019</u> *Abschnitt 6.1: Studienzeitpunkte* • Die Definition des Zeitpunkts der ersten Dosis des Prüfpräparats wurde hinzugefügt. • Die Definition des Zeitpunkts der letzten Dosis des Prüfpräparats wurde hinzugefügt. • Die Definition des „End of Investigational Product (IP) Admin Date“ wurde entfernt. Begründung: Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. *Abschnitt 6.3: Andere studienbezogene Definition* • Die Definition der Expositionsdauer des Prüfpräparates in Monaten wurde aktualisiert. • Die Definition des Begriffs „therapiebedingte unerwünschte Ereignisse“ wurde aktualisiert. • Die Definition des Begriffs „behandlungsbedürftiges krankheitsbezogenes Ereignis“ wurde gestrichen. • Die Definition des reflexiven Ansatzes für LDL-C und VLDL-C wurde aktualisiert. Begründung: Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. *Abschnitt 9.3.2: Fehlende Lipidmessungen* Die Sensitivitätsanalyse mittels „last observation carried forward“ (LOCF) wurde gestrichen. Begründung: Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. *Abschnitt 9.3.3: Umgang mit unvollständigen Daten* Die im Text aktualisierte Imputationsregel für unvollständige Daten wurde in Tabelle 1 („Imputation Rules for Incomplete Dates“) aktualisiert. *Abschnitt 9.4: Erkennung von Verzerrungen* Die Auflistung der Entblindung wurde gestrichen. *Abschnitt 10.2: Verantwortlichkeit des Patienten*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hinzugefügt: Die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Patienten wurden anhand der Stratifikationsfaktoren tabellarisch aufgelistet. Begründung: Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. *Abschnitt 10.4: Demographische und Baseline-Charakteristika* Detaillierte demographische und Baseline-Charakteristika hinzugefügt. Begründung: Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. *Abschnitt 10.5: Wirksamkeitsanalysen* Aktualisierung der Tabelle 1 mit Tabelle 2. Aktualisierung „Monate“ in „Wochen“ in Tabelle 2. *Abschnitt 10.5.1.2: Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes* • Die Bewertung der Auswirkungen fehlender Daten auf Basis der Imputation von fehlenden Daten wurde ergänzt. • Details zur Mehrfachimputation unter Verwendung nicht-fehlender Daten von Patienten, die das Prüfpräparat innerhalb derselben Behandlungsgruppe abgebrochen haben, wurden hinzugefügt. Begründung: Adaption nach Abstimmung mit der US-Zulassungsbehörde FDA. • ANOCOVA mit LOCF wurde entfernt. *Abschnitt 10.6.1: Unerwünschte Ereignisse* • Aktualisierung MedDRA von Version 17.0 auf 19.0. • Alle Inhalte zu krankheitsbezogenen Ereignissen (Disease-Related Events, DREs) wurden entfernt. Begründung: Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. • Ersatz des Begriffes „treatment-emergent“ durch „TE“. • Alle unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit lipidsenkenden Therapien wurden entfernt. • Mögliche Hepatitis-C-Infektionen wurden entfernt. • Inzidenz von Diabetes-Neuerkrankungen wurde entfernt. • Die Begriffe der Überkategorien für neurokognitive Ereignisse wurden entfernt. Begründung: Aktualisierung der Analysen zur Angleichung an das Produktsicherheitsprofil und Vereinheitlichung gegenüber anderen Studien zum Produkt. *Abschnitt 10.7: Pharmakokinetische Analyse* Der Abschnitt wurde ergänzt, um die PK-Analyse aufzunehmen. *Anhang* • Tag 175 als Maximalwert in Anhang A „Analytical Study Week Assignments” hinzugefügt. • Aktualisierter Tag 196 mit 175 für karotidale Intima-Media-Dicke („carotid Intima-Media Thickness“, cIMT) als das maximale Zeitfenster.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anhang D „Definition of New-onset Diabetes Mellitus" wurde entfernt. • Anhang E „Treatment Emergent Adverse Event Algorithm" wurde entfernt. <u>Änderungen aus protokollspezifizierten Analysen</u> Gemäß Memo vom 11. März 2019 werden krankheitsbezogene Ereignisse („Disease-related Events", DREs) aus den Protokollen gestrichen und müssen von den Prüfärzten nicht mehr erfasst werden. Das Protokoll 20120123 wird nicht dahingehend geändert, da es sich um eine laufende Studie nahe der Primäranalyse handelt. Der SAP wurde geändert, um DRE gesamthaft zu entfernen. DREs werden nicht separat berichtet (wie im Protokoll angegeben), sondern als UEs aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Behandlungseffekt aus der globalen Phase III Studie bei erwachsenen Patienten mit HeFH zeigte für Evolocumab eine Senkung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Placebo um etwa 55 %. Die Stichprobengröße von 150 pädiatrischen Patienten (100 Patienten randomisiert zu Evolocumab [420 mg q. m.] und 50 Patienten randomisiert zu Placebo q. m.) resultierte aus der Annahme einer 40 %-igen Senkung des LDL-C-Wertes mit einer gängigen Standardabweichung („Standard Deviation", SD) von 20 %, einem Anteil von 20 % der randomisierten Patienten, welche das Prüfpräparat vor Studienende absetzen und einem Signifikanzniveau von 0,05 unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests. Die statistische Power für die Prüfung der Überlegenheit von Evolocumab (420 mg q. m.) im Vergleich zu Placebo zur Senkung des LDL-C-Wertes wurde mit etwa 99 % angegeben. Die Berechnung der Power wurde mit nQuery Version 7.01 durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse** Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. **Bestimmungen zum vorzeitigen Abbruch** Ein externes, unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) wurde eingerichtet, um die anfallenden Daten aus dieser und anderen abgeschlossenen und laufenden Studien mit Evolocumab formell zu überprüfen, um sicherzustellen, dass kein vermeidbares erhöhtes Schadensrisiko für die Patienten besteht. Das unabhängige DMC wurde von einem externen akademischen Kardiologen mit Expertise für Lipide und klinische Studien geleitet. Die Analysen für den DMC wurden von der Independent Biostatistical Group (IBG) erstellt, die unabhängig von Amgen ist. **Studienabbruch** Als Gründe für den Abbruch der Studie kam Folgendes in Frage:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Entscheidung des Sponsors • Rücknahme der Zustimmung zur Studienteilnahme • Tod • Lost to Follow-up
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die für eine Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden vor Studienbeginn mittels computergeneriertem Randomisierungssystem im Verhältnis 2:1 randomisiert. Ein IVRS/IWRS wies die Patienten der Anwendung eines Prüfpräparats zu.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach LDL-C-Wert zum Zeitpunkt des Screenings (< 160 mg/dL [4,1 mmol/l] vs. ≥ 160 mg/dl) und Alter (< 14 Jahre vs. ≥ 14 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach positivem Entscheid des Prüfarztes hinsichtlich einer Eignung des Patienten wurde das IVRS/IWRS durch das Studienzentrum telefonisch kontaktiert und dem Patienten eine Randomisierungsnummer zugewiesen. Das Studienzentrum erhielt ein Bestätigungsfax oder eine E-Mail zur Überprüfung der Eingaben und um die Zuweisung einer Randomisierungsnummer zu bestätigen. Das Datum der Randomisierung war in der Krankenakte des Patienten und auf dem elektronischen Fallberichtsformular („electronic Case Report Form“, eCRF) der Einschluss zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Punkt 9
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?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder Patienten noch Prüfärzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation. Weiter war die Studie so konzipiert, dass mögliche Verzerrungen durch die Randomisierung der Patienten in Behandlungsgruppen und die Anwendung der Verblindung minimiert werden. Da bestimmte Laborergebnisse unbeabsichtigt die Zuweisung der Behandlung entblinden können, standen die zentralen Laborergebnisse des Lipidprofils, ApoA1, ApoB, der Vitamine A, D, E und K zur Unterstützung der Diät, zu PCSK9 und Evolocumab dem Prüfarzt (oder dem Studienpersonal) nach dem Screening nicht zur Verfügung. Die Prüfärzte waren angewiesen, während der Studienteilnahme eines Patienten von der ersten Anwendung des Prüfpräparats an bis mindestens 12 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach der letzten Anwendung des Prüfpräparats oder bis zum Ende der Studie, (entscheidend war der jeweils späteste Zeitpunkt) keine über das Protokoll hinausgehenden (d. h. im lokalen Labor durchgeführten) Untersuchungen dieser Parameter durchzuführen. Die Zuteilung der Behandlung eines Patienten sollte nur entblindet werden, wenn die Kenntnis über die Zuweisung für die weitere Behandlung des Patienten unerlässlich war. Die Entblindung am Studienzentrum aus einem anderen Grund wurde als Protokollabweichung erachtet. Dem Prüfarzt wurde dringend empfohlen, vor einer eventuellen Entblindung den klinischen Studienleiter von Amgen zu kontaktieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Evolocumab und Placebo waren optisch identisch. Beide Prüfpräparate wurden mit einem identischen AI/Pen angewendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** FAS: Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten. Diese Population wurde sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Sicherheitsanalysen herangezogen. Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die Patienten entsprechend ihrer randomisierten Behandlungsgruppe zugeteilt, unabhängig davon, welche Behandlung letztlich angewendet wurde (ITT-Prinzip). Für die Sicherheitsanalysen wurden die Patienten entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung zugeordnet. CAS: Das CAS umfasst Patienten der FAS, bei welchen das Prüfpräparat angewendet wurde und Daten für den primären Endpunkt generiert werden konnten. Das CAS wird für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes verwendet. **Statistische Analysemethoden** Allgemeines Die finale Analyse erfolgte, nachdem alle Patienten entweder alle geplanten Studienvisiten abgeschlossen bzw. die Studienteilnahme abgebrochen hatten. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Datenbank bereinigt und bearbeitet; die Studie wurde dann ebenfalls entblindet. Basierend auf dieser Grundlage erfolgten anhand des FAS Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen. Sofern nicht anders angegeben, war das FAS die Standardanalyse in dieser Studie und die Daten werden nach den randomisierten Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Überlegenheit von Evolocumab gegenüber Placebo wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte geprüft. Die Verteilung der Patienten, demographische Charakteristika, Baseline-Charakteristika und die Exposition gegenüber dem Prüfpräparat wurden zusammengenfassend dargestellt. Zusammenfassende Auswertungen für kontinuierliche Variablen umfassten die Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung oder Standardfehler, Minimum und Maximum. Für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeit und der Prozentsatz dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle anderen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothesentests zwei-seitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Korrektur für multiples Testen Um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5 % zu begrenzen wurde für das Testen der primären und sekundären Endpunkte (Testung verschiedener Hypothesen, multiples Testen) wurde ein eine Korrekturverfahren unter Verwendung sequentieller Gatekeeping- und Hochberg-Verfahren umgesetzt. Analyse der Endpunkte zur Wirksamkeit *Primäre Auswertung des primären Endpunktes* Für die Analyse des primären Endpunktes wurde ein Modell wiederholte Messungen linearer Effekte (repeated measures linear effects model) angewendet. Als Merkmale wurden die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsfaktoren (soweit zutreffend), die geplanten Visiten und die Interaktion zwischen Behandlung und geplanter Visite einbezogen. Die Berücksichtigung der wiederholten Messungen bei den individuellen Patienten erfolgte mittels Anwendung unstrukturierter Kovarianz. Fehlende Werte wurden bei Anwendung des Modells wiederholter Messungen linearer Effekte nicht imputiert. Für die Auswertung wurden die gemessenen LDL-C-Werte unabhängig von der Therapieadhärenz herangezogen. *Sekundäre und tertiäre Endpunkte* Die Auswertung der sekundären und tertiären Endpunkte erfolgte gleichartig wie die primäre Analyse des primären Endpunktes. Bei der Auswertung der tertiären Endpunkte wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen. Unerwünschte Ereignisse Die Zuordnung der UE zu einer SOC oder einem PT erfolgte auf Basis des MedDRA Version 22.1 oder höher. Der Schweregrad der UEs wird anhand CTCAE eingestuft und im eCRF hinterlegt. Alle Tabellen mit UE werden nach den Behandlungsgruppen zusammengefasst. Behandlungsbedingte UE sind Ereignisse mit einem Auftreten nach Anwendung der ersten Dosis des Prüfpräparates. Für alle UE, schwere UEs, zum Behandlungsabbruch führende UE sowie tödliche UEs wurden die Inzidenzen dokumentiert und die Ereignisse nach SOC, Gruppenbezeichnung der hohen Ebene und PT tabellarisch dargestellt. UE, die bei mindestens 1 % der Patienten in jedem Behandlungsarm auftraten, wurden nach PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit zur Verfügung gestellt. Die Inzidenz von UE im Zusammenhang mit einem Hilfsmittel werden nach PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit nach Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Inzidenz an UEs im Zusammenhang mit injizierbaren Protein-Therapien: Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen Potenzielle neurokognitive Ereignisse werden nach Kategorie und PT zusammengefasst. Das Tanner-Stadium wird nach Behandlungsgruppe und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Geschlecht zusammengefasst. Es wird eine Shift-Tabelle für das hochsensitive C-reaktive Protein nach Behandlungsgruppe für die Werte ab Studienbeginn bis zum maximalen Wert nach Studienbeginn (< 1, 1–3, > 3 mg/l) bereitgestellt. HbA1c, cIMT und Steroidhormone werden für jede geplante Visite nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Sensitivitätsanalysen des primären Wirksamkeitsendpunktes** Die Robustheit der Analyseergebnisse wurde mittels folgender Sensitivitätsanalysen überprüft: Wiederholung der Primäranalyse für das CAS. Nicht-parametrische Analysen (Quade-Test). Um die Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Mehrfachimputation durchgeführt. Dabei erfolgte die Annahme, dass Patienten, welche die Behandlung abgebrochen haben und fehlende Daten des betreffenden Endpunktes aufweisen, eine durchschnittliche nullprozentige Veränderung gegenüber dem Ausgangswert aufweisen, Sollten mindestens 25 Patienten die Behandlung abbrechen, jedoch Endpunktdaten in der Woche 24 aufweisen, würde das primäre Analysemodell unter Verwendung des FAS wiederholt. Fehlende Werte für Patienten, die die Behandlung abbrachen, würden imputiert. Fehlende Werte würden unter Verwendung nicht-fehlender Daten von Patienten, die das Prüfpräparat innerhalb derselben Behandlungsgruppe abgebrochen haben, imputiert. Wenn eine nennenswerte Anzahl an Patienten zwar randomisiert wurde, jedoch kein Prüfpräparat erhielt, konnte eine Ad-hoc-Analyse (z. B. Wiederholung der Primäranalyse mit allen randomisierten Patienten) durchgeführt werden. **Subgruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts** Subgruppenanalysen zum primären Wirksamkeitsendpunkt wurden anhand der folgenden Subgruppen durchgeführt: <u>Stratifizierungsfaktoren</u> LDL-C-Wert zum Screening (< 160 mg/dl, ≥ 160 mg/dl) Alter (< 14 Jahre, ≥ 14 Jahre) <u>Baseline-Charakteristika</u> Geschlecht Ethnische Herkunft (schwarz, weiß und andere) Region (Nordamerika, Europa, andere) LDL-C-Wert (< Median zum Studienbeginn, ≥ Median zum Studienbeginn) Glukosetoleranzstatus (Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, weder Diabetes mellitus Typ 2 noch metabolisches Syndrom) PCSK9 (< Median zum Studienbeginn, ≥ Median zum Studienbeginn) Lipidsenkende Hintergrundtherapie (die Statin-Intensität wird

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf Basis einer modifizierten ACC/AHA-Leitlinie definiert) Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen Subgruppen, die die Subgruppe nach Behandlungsinteraktionen darstellen, werden auf der Grundlage von Statistiken aus den Modellen für wiederholte Messungen für Subgruppen geschätzt und getestet. Für Subgruppenanalysen werden die Stratifikationsfaktoren aus dem eCRF verwendet. Unterschiede in der Stratifikations-zuordnung zwischen der Datenerfassung über IVRS und eCRF werden tabellarisch dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 158 Patienten randomisiert, welche 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. a) Randomisiert • Evolocumab: 105 • Placebo: 53 b) Patienten, die das Prüfpräparat erhalten haben (FAS): • Evolocumab: 104 • Placebo: 53 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Evolocumab: 104 • Placebo: 53
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss, Abbildung 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 24. März 2016 in die Studie rekrutiert und der letzte Patient beendete die letzte Visite am 25. November 2019 ab. Die im Studienbericht enthaltenen Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt zum 25. Februar 2020. Einschluss des ersten Patienten: 24.03.2016 • Einschluss des letzten Patienten: 30.05.2019 • Randomisierung des ersten Patienten: 24.03.2016 • Randomisierung des letzten Patienten: 30.05.2019 • Letzte Anwendung des Prüfpräparats an einen Patienten: 22.10.2019 • Letzter Patient beendet die Studie: 25.11.2019

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010. Quelle: [Amgen 2015, Amgen 2021b, Amgen 2019] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

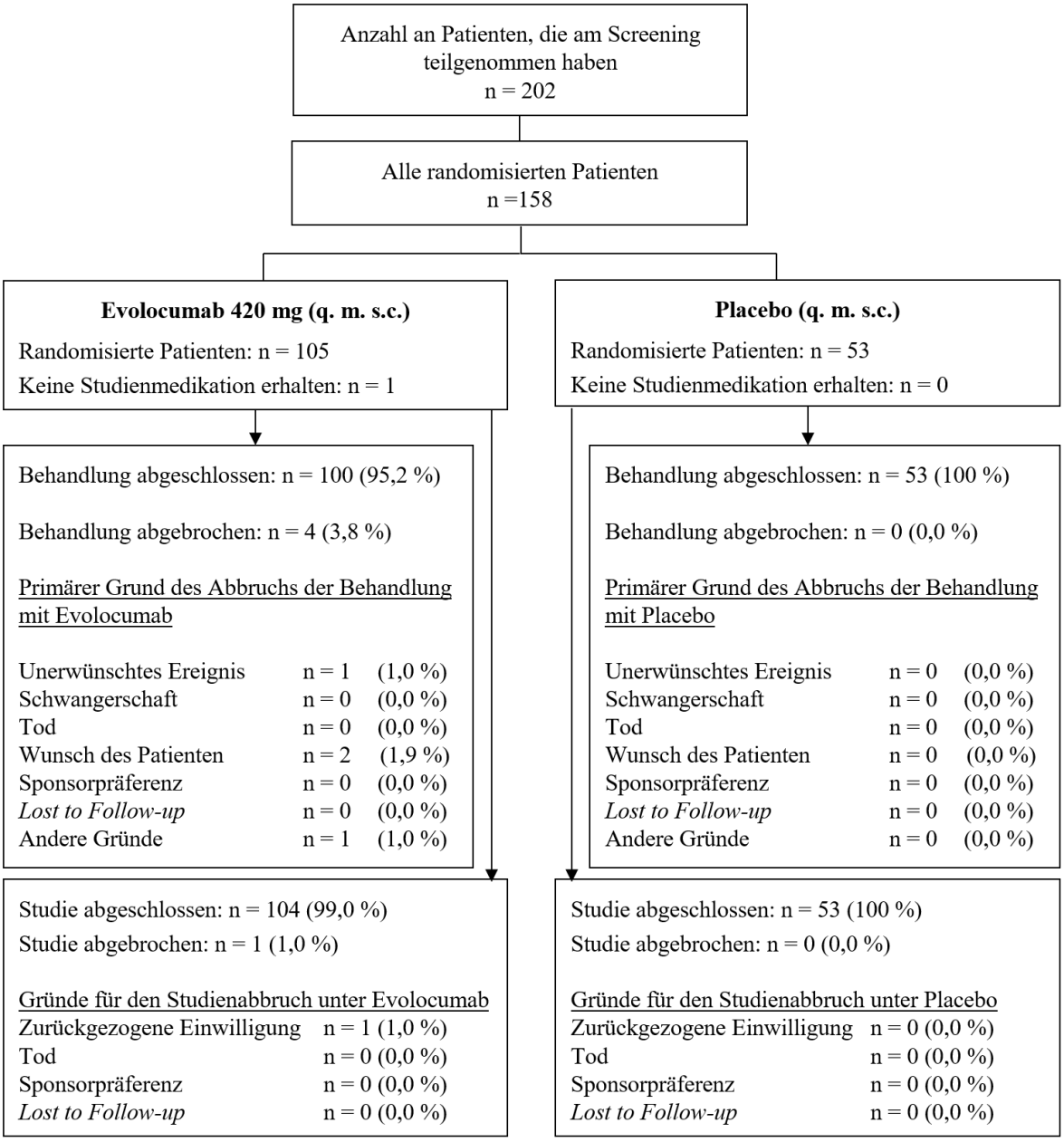

Abbildung 6: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HAUSER-RCT
Quelle: modifiziert nach [Amgen 2021b]

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 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAUSER-RCT

Studie: HAUSER-RCT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HAUSER-RCT: Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HAUSER-RCT) [Amgen 2021b].	A
Statistischer Analyseplan HAUSER-RCT: A Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). Version 2.0 [Amgen 2019].	B

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:

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und placebokontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 erfolgte anhand eines IVRS / IWRS auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans. Die Studienteilnehmer wurden anhand des LDL-C-Wertes zu Studienbeginn (< 160 mg/dl [4,1 mmol/l] vs. ≥ 160 mg/dl) und dem Alter bei Studieneinschluss (< 14 Jahre und ≥ 14 Jahre) stratifiziert. (A/B)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 erfolgte anhand eines IVRS / IWRS auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans. (A/B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

Die Zuweisung der Studienteilnehmer zur jeweiligen Studienmedikation erfolgte mittels eines IVRS/IWRS. (A/B)

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:

Die Studienteilnehmer und Prüfärzte waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung war die Placebo-Injektion (AI / Pen) im Aussehen identisch zum Evolocumab AI / Pen und wurde in der gleichen Frequenz und Häufigkeit angewendet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer und Prüfärzte waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung war die Placebo-Injektion (AI / Pen) im Aussehen identisch zum Evolocumab AI / Pen und wurde in der gleichen Frequenz und Häufigkeit angewendet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und placebokontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 erfolgte anhand eines IVRS / IWRS auf Basis eines computergenerierten Randomisierungsplans. Die Studienteilnehmer und Prüfärzte waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. (A/B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated“-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Mortalität stellt über die Erhebung der unerwünschten Ereignisse mit Todesursache einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B)

Endpunkt: Veränderung des LDL-C-Wertes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Neben der Sicherstellung der verblindeten Erhebung und Beurteilung des Endpunkts Veränderung des LDL-C-Wertes, erfolgte die Bestimmung der LDL-C-Werte anhand klar definierter Kriterien (Friedewald Formel bzw. Ultrazentrifugation). Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B)

Endpunkt: Neurokognitive Funktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neurokognitive Funktion ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B)

Endpunkt: CEC bestätigte klinische Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Bewertung der klinischen bzw. kardiovaskulären Ereignisse erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes Komitee, wodurch eine mögliche Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CEC bestätigte klinische Ereignisse ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B)

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand MedDRA Version 22.1 sowie die Klassifizierung anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *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 Patientenanzahlen 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:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“

Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Age < 14 years	25	25	175.2 (37.7)		48	48	187.4 (40.2)					
Age ≥ 14 years	28	28	189.9 (54.0)		56	56	182.9 (48.9)					
Week 24												
Age < 14 years		22	161.4 (45.6)	-7.9 (4.6)		44	106.5 (52.6)	-44.4 (3.3)	-36.50 (-47.90, -25.10)	-1.552	<0.0001	
Age ≥ 14 years		22	182.5 (57.9)	-4.3 (4.0)		52	101.7 (57.2)	-44.9 (2.7)	-40.60 (-50.17, -31.03)	-1.989	<0.0001	0.5839

Page 1 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Gender Male	26	26	188.8 (45.5)		43	43	185.0 (47.6)					
Gender Female	27	27	177.3 (48.9)		61	61	185.0 (43.4)					
Week 24												
Gender Male		23	171.7 (50.3)	-9.5 (4.5)		40	110.6 (58.7)	-41.8 (3.3)	-32.28 (-43.06, -21.51)	-1.489	<0.0001	
Gender Female		21	172.1 (56.2)	-3.8 (4.4)		56	99.1 (52.0)	-46.9 (2.9)	-43.18 (-53.55, -32.81)	-2.023	<0.0001	0.1486

Page 2 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Region North America	10	10	183.8 (49.8)		12	12	179.0 (46.6)					
Region Europe	35	35	182.8 (50.0)		68	68	189.4 (47.4)					
Region Other	8	8	182.6 (34.2)		24	24	175.5 (36.1)					
Week 24												
Region North America		10	178.5 (47.4)	1.7 (3.8)		11	95.9 (32.7)	-47.6 (3.3)	-49.34 (-59.98, -38.69)	-3.539	<0.0001	
Region Europe		29	172.2 (54.5)	-5.9 (3.6)		63	106.1 (55.1)	-44.0 (2.6)	-38.06 (-46.62, -29.51)	-1.761	<0.0001	
Region Other		5	157.2 (59.3)	-15.3 (11.2)		22	101.5 (64.0)	-45.6 (5.6)	-30.33 (-55.58, -5.08)	-1.040	0.0203	0.1619

Page 3 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Screening LDL-C < 160 mg/dL	16	16	138.8 (11.3)		33	33	145.2 (12.9)					
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL	37	37	202.1 (43.8)		71	71	203.5 (42.5)					
Week 24												
Screening LDL-C < 160 mg/dL		12	135.0 (15.2)	-2.5 (4.9)		32	72.3 (28.9)	-49.7 (3.1)	-47.12 (-58.80, -35.44)	-2.723	<0.0001	
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL		32	185.8 (55.0)	-7.3 (3.8)		64	119.6 (58.0)	-42.4 (2.7)	-35.17 (-44.33, -26.01)	-1.468	<0.0001	0.1102

Page 4 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
LDL-C < Baseline Median	25	25	147.0 (15.2)		52	52	151.5 (13.5)					
LDL-C ≥ Baseline Median	28	28	215.1 (42.6)		52	52	218.4 (40.3)					
Week 24												
LDL-C < Baseline Median		19	139.7 (21.1)	-4.4 (4.0)		50	80.3 (30.5)	-47.8 (2.7)	-43.40 (-52.92, -33.88)	-2.367	<0.0001	
LDL-C ≥ Baseline Median		25	196.4 (56.3)	-16.9 (8.3)		46	129.5 (63.7)	-51.1 (7.3)	-34.14 (-45.47, -22.80)	-1.370	<0.0001	0.2144

Page 5 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Race Black	0	0	- (-)		2	2	225.3 (25.8)					
Race White	44	44	178.4 (42.9)		89	89	181.4 (41.5)					
Race Other	9	9	205.5 (62.3)		13	13	203.0 (63.0)					
Week 24												
Race Black		0	- (-)	- (-)		2	213.0 (22.6)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Race White		38	171.0 (49.7)	-4.0 (3.0)		83	96.6 (48.0)	-46.1 (2.1)	-42.10 (-49.27, -34.93)	-2.150	<0.0001	
Race Other		6	177.8 (73.7)	-13.9 (11.1)		11	138.9 (73.9)	-33.7 (8.3)	-19.80 (-46.48, 6.89)	-0.465	0.1365	-

Page 6 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus	0	0	- (-)		1	1	151.5 (-)					
Glucose tolerance status Metabolic syndrome	3	3	202.8 (71.6)		1	1	137.0 (-)					
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	50	181.8 (46.1)		102	102	185.8 (45.0)					

Page 7 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. ubgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus		0	- (-)	- (-)		1	99.0 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Metabolic syndrome		3	216.0 (51.2)	- (-)		1	69.0 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome		41	168.7 (51.8)	-7.4 (3.2)		94	104.3 (55.3)	-44.8 (2.2)	-37.35 (-44.79, -29.90)	-1.703	<0.0001	-

Page 8 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
PCSK9 < Baseline Median	26	26	197.3 (55.4)		48	48	187.6 (49.5)					
PCSK9 ≥ Baseline Median	26	26	170.1 (33.5)		49	49	181.2 (38.9)					
Week 24												
PCSK9 < Baseline Median		20	186.4 (65.3)	-8.2 (4.4)		42	106.2 (45.0)	-43.9 (3.0)	-35.76 (-46.09, -25.44)	-1.786	<0.0001	
PCSK9 ≥ Baseline Median		24	159.9 (36.2)	-4.6 (4.6)		47	100.1 (60.2)	-44.5 (3.5)	-39.89 (-50.91, -28.87)	-1.751	<0.0001	0.5865

Page 9 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High	7	7	192.1 (61.0)		19	19	188.4 (59.4)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate	35	35	171.5 (42.4)		63	63	181.8 (39.0)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low	10	10	209.5 (40.4)		21	21	192.6 (48.8)					

Page 10 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.5.1. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High		7	164.7 (61.7)	-16.9 (11.5)		18	111.5 (68.4)	-42.3 (7.8)	-25.45 (-48.44, -2.46)	-1.113	0.0316	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate		28	162.8 (48.6)	-6.0 (3.6)		58	100.6 (53.0)	-46.4 (2.6)	-40.40 (-49.18, -31.62)	-1.923	<0.0001	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low		8	199.4 (48.1)	-2.3 (6.7)		19	102.1 (45.7)	-43.6 (4.8)	-41.25 (-56.63, -25.87)	-2.336	<0.0001	0.4421

Page 11 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment difference using placebo as the reference

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-fas.sas
Output: tamnog123-04-005-001-ldlc-sub-anl-pchg-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:50) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes - Sensitivitätsanalyse

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Age < 14 years	25	25	175.2 (37.7)		48	48	187.4 (40.2)					
Age ≥ 14 years	28	28	189.9 (54.0)		56	56	182.9 (48.9)					
Week 24												
Age < 14 years		24	158.6 (45.4)	-8.1 (4.6)		46	105.0 (51.9)	-44.5 (3.3)	-36.40 (-47.59, -25.21)	-1.590	<0.0001	
Age ≥ 14 years		26	190.0 (57.9)	-1.2 (3.8)		56	103.1 (56.9)	-45.0 (2.6)	-43.85 (-53.10, -34.60)	-2.210	<0.0001	0.3085

Page 1 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Gender Male	26	26	188.8 (45.5)		43	43	185.0 (47.6)					
Gender Female	27	27	177.3 (48.9)		61	61	185.0 (43.4)					
Week 24												
Gender Male		25	178.0 (53.2)	-7.5 (4.5)		41	109.9 (58.1)	-41.9 (3.4)	-34.42 (-45.37, -23.47)	-1.600	<0.0001	
Gender Female		25	171.8 (55.9)	-2.6 (4.1)		61	100.0 (52.0)	-47.1 (2.8)	-44.57 (-54.40, -34.75)	-2.143	<0.0001	0.1711

Page 2 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Region North America	10	10	183.8 (49.8)		12	12	179.0 (46.6)					
Region Europe	35	35	182.8 (50.0)		68	68	189.4 (47.4)					
Region Other	8	8	182.6 (34.2)		24	24	175.5 (36.1)					
Week 24												
Region North America		10	178.5 (47.4)	1.8 (3.9)		12	94.9 (31.4)	-48.2 (3.4)	-50.00 (-60.82, -39.18)	-3.645	<0.0001	
Region Europe		32	174.3 (53.7)	-4.4 (3.5)		66	107.4 (55.3)	-44.0 (2.6)	-39.65 (-48.01, -31.28)	-1.878	<0.0001	
Region Other		8	173.3 (69.5)	-10.1 (10.3)		24	99.1 (61.7)	-46.0 (5.6)	-35.89 (-59.47, -12.31)	-1.425	0.0042	0.2546

Page 3 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Screening LDL-C < 160 mg/dL	16	16	138.8 (11.3)		33	33	145.2 (12.9)					
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL	37	37	202.1 (43.8)		71	71	203.5 (42.5)					
Week 24												
Screening LDL-C < 160 mg/dL		14	135.1 (20.1)	-2.7 (4.7)		32	72.3 (28.9)	-49.6 (3.1)	-46.96 (-58.34, -35.58)	-2.660	<0.0001	
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL		36	190.4 (55.4)	-5.3 (3.7)		70	118.4 (57.4)	-42.6 (2.6)	-37.35 (-46.33, -28.36)	-1.653	<0.0001	0.1874

Page 4 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
LDL-C < Baseline Median	25	25	147.0 (15.2)		52	52	151.5 (13.5)					
LDL-C ≥ Baseline Median	28	28	215.1 (42.6)		52	52	218.4 (40.3)					
Week 24												
LDL-C < Baseline Median		23	144.0 (29.0)	-2.6 (3.8)		51	79.9 (30.3)	-48.0 (2.7)	-45.36 (-54.66, -36.05)	-2.424	<0.0001	
LDL-C ≥ Baseline Median		27	201.3 (57.0)	-15.3 (8.2)		51	128.0 (62.4)	-50.7 (7.3)	-35.44 (-46.51, -24.37)	-1.523	<0.0001	0.1740

Page 5 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Race Black	0	0	- (-)		2	2	225.3 (25.8)					
Race White	44	44	178.4 (42.9)		89	89	181.4 (41.5)					
Race Other	9	9	205.5 (62.3)		13	13	203.0 (63.0)					
Week 24												
Race Black		0	- (-)	- (-)		2	213.0 (22.6)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Race White		41	172.7 (49.5)	-2.8 (2.9)		87	97.8 (48.4)	-46.2 (2.1)	-43.39 (-50.39, -36.40)	-2.251	<0.0001	
Race Other		9	185.2 (74.6)	-7.7 (11.1)		13	128.7 (72.0)	-35.9 (8.8)	-28.25 (-54.81, -1.69)	-0.948	0.0383	-

Page 6 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus	0	0	- (-)		1	1	151.5 (-)					
Glucose tolerance status Metabolic syndrome	3	3	202.8 (71.6)		1	1	137.0 (-)					
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	50	181.8 (46.1)		102	102	185.8 (45.0)					

Page 7 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus		0	- (-)	- (-)		1	99.0 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Metabolic syndrome		3	216.0 (51.2)	- (-)		1	69.0 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome		47	172.3 (53.7)	-5.6 (3.1)		100	104.4 (54.9)	-44.9 (2.2)	-39.28 (-46.57, -31.98)	-1.841	<0.0001	-

Page 8 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
PCSK9 < Baseline Median	26	26	197.3 (55.4)		48	48	187.6 (49.5)					
PCSK9 ≥ Baseline Median	26	26	170.1 (33.5)		49	49	181.2 (38.9)					
Week 24												
PCSK9 < Baseline Median		25	189.5 (65.4)	-5.7 (4.2)		46	103.3 (44.1)	-44.8 (3.0)	-39.07 (-48.95, -29.20)	-1.991	<0.0001	
PCSK9 ≥ Baseline Median		25	160.4 (35.6)	-3.9 (4.5)		49	103.0 (60.7)	-44.4 (3.4)	-40.43 (-51.39, -29.47)	-1.810	<0.0001	0.8548

Page 9 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High	7	7	192.1 (61.0)		19	19	188.4 (59.4)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate	35	35	171.5 (42.4)		63	63	181.8 (39.0)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low	10	10	209.5 (40.4)		21	21	192.6 (48.8)					

Page 10 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.6.2. Subgroup Analysis of Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 24 Without Upper Bound - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Percent Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High		7	164.7 (61.7)	-16.9 (11.4)		19	114.6 (67.9)	-42.3 (7.7)	-25.42 (-48.11, -2.73)	-1.130	0.0298	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate		32	163.0 (48.2)	-4.8 (3.6)		61	99.0 (52.1)	-46.4 (2.7)	-41.64 (-50.35, -32.93)	-2.025	<0.0001	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low		10	211.9 (50.3)	1.1 (6.4)		21	104.6 (46.3)	-43.9 (4.6)	-45.05 (-59.56, -30.55)	-2.650	<0.0001	0.3192

Page 11 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed LDL-C value at the timepoint; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Least squares mean is from the repeated measures model within each subgroup, which includes treatment group, stratification factor of age and screening LDL-C (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.sas
Output: tamnog123-04-006-002-ldlc-sub-anl-pchg-extend-fas.rtf (Date Generated: 26APR21:05:09:12) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age																
< 14 years	21	18	3 (16.7%)	44	40	26 (65.0%)	9.28	0.71	(2.29, 37.63)	3.90	0.54	(1.35, 11.23)	-48.33	11.58	(-71.02, -25.64)	0.0009
≥ 14 years	25	20	4 (20.0%)	53	49	39 (79.6%)	15.60	0.66	(4.26, 57.09)	3.98	0.45	(1.64, 9.67)	-59.59	10.64	(-80.44, -38.74)	<0.0001
																0.5754

Page 1 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Gender																
Male	24	22	4 (18.2%)	41	38	25 (65.8%)	8.65	0.65	(2.42, 30.93)	3.62	0.47	(1.45, 9.04)	-47.61	11.26	(-69.68, -25.53)	0.0010
Female	22	16	3 (18.8%)	56	51	40 (78.4%)	15.76	0.73	(3.80, 65.30)	4.18	0.53	(1.49, 11.72)	-59.68	11.33	(-81.89, -37.47)	<0.0001
																0.4488

Page 2 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Geographical region																
North America	8	8	1 (12.5%)	9	8	5 (62.5%)	11.67	1.29	(0.92, 147.56)	5.00	0.97	(0.74, 33.78)	-50.00	20.73	(-90.63, -9.37)	0.0201
Europe	30	25	3 (12.0%)	66	61	46 (75.4%)	22.49	0.68	(5.89, 85.86)	6.28	0.55	(2.15, 18.34)	-63.41	8.52	(-80.11, -46.71)	<0.0001
Other	8	5	3 (60.0%)	22	20	14 (70.0%)	1.56	1.04	(0.20, 11.83)	1.17	0.39	(0.54, 2.52)	-10.00	24.19	(-57.41, 37.41)	0.5283
																0.1751

Page 3 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C																
< 160 mg/dL	9	6	2 (33.3%)	26	25	24 (96.0%)	47.99	1.34	(3.48, 661.51)	2.88	0.58	(0.93, 8.95)	-62.67	19.64	(-100.00, -24.17)	<0.0001
≥ 160 mg/dL	37	32	5 (15.6%)	71	64	41 (64.1%)	9.62	0.55	(3.26, 28.40)	4.10	0.42	(1.80, 9.36)	-48.44	8.78	(-65.66, -31.22)	<0.0001
																0.1869

Page 4 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
LDL-C																
< Baseline Median	18	13	5 (38.5%)	45	43	40 (93.0%)	21.33	0.83	(4.22, 107.82)	2.42	0.35	(1.21, 4.83)	-54.56	14.04	(-82.08, -27.04)	<0.0001
≥ Baseline Median	28	25	2 (8.0%)	52	46	25 (54.3%)	13.69	0.79	(2.89, 64.95)	6.79	0.69	(1.75, 26.35)	-46.35	9.13	(-64.24, -28.45)	0.0005
																0.5949

Page 5 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race																
Black	0	0	0 (-%)	2	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	37	32	4 (12.5%)	84	78	62 (79.5%)	27.12	0.60	(8.31, 88.54)	6.36	0.47	(2.53, 16.01)	-66.99	7.42	(-81.53, -52.44)	<0.0001
Other	9	6	3 (50.0%)	11	9	3 (33.3%)	0.50	1.08	(0.06, 4.15)	0.67	0.62	(0.20, 2.26)	16.67	25.76	(-33.82, 67.16)	0.3973
																-

Page 6 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Glucose tolerance status																
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0 (-%)	1	1	1 (100.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	2	2	0 (0.0%)	1	1	1 (100.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-100.00	0.00	(-100.00, -100.00)	-
Neither Type 2 diabetes mellitus nor metabolic syndrome	44	36	7 (19.4%)	95	87	63 (72.4%)	10.87	0.48	(4.21, 28.12)	3.72	0.35	(1.89, 7.33)	-52.97	8.15	(-68.95, -36.99)	<0.0001
																-

Page 7 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9																
< Baseline Median	23	18	3 (16.7%)	46	40	28 (70.0%)	11.66	0.72	(2.84, 47.87)	4.20	0.54	(1.47, 12.03)	-53.33	11.39	(-75.65, -31.02)	0.0004
≥ Baseline Median	22	20	4 (20.0%)	45	43	34 (79.1%)	15.11	0.67	(4.04, 56.52)	3.95	0.45	(1.62, 9.63)	-59.07	10.89	(-80.40, -37.74)	<0.0001
																0.7564

Page 8 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.1.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Lipid modifying background therapy / statin intensity																
High	7	7	2 (28.6%)	18	17	14 (82.4%)	11.67	1.05	(1.49, 91.54)	2.88	0.61	(0.88, 9.49)	-53.78	19.42	(-91.84, -15.72)	0.0413
Moderate	29	23	5 (21.7%)	58	53	39 (73.6%)	10.03	0.59	(3.13, 32.11)	3.38	0.40	(1.53, 7.47)	-51.85	10.52	(-72.46, -31.23)	<0.0001
Low	9	7	0 (0.0%)	20	18	12 (66.7%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-66.67	11.11	(-88.44, -44.89)	0.0135
																0.5144

Page 9 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.sas
Output: tamnog123-04-001-003-ldlc-anl-sub-bsldl-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adlb, a0123f.adslbl

Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl – Sensitivitätsanalyse

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age																
< 14 years	21	20	4 (20.0%)	44	42	28 (66.7%)	8.00	0.65	(2.25, 28.48)	3.33	0.46	(1.35, 8.22)	-46.67	11.53	(-69.26, -24.07)	0.0010
≥ 14 years	25	24	4 (16.7%)	53	53	41 (77.4%)	17.08	0.64	(4.89, 59.71)	4.64	0.46	(1.88, 11.49)	-60.69	9.54	(-79.38, -42.00)	<0.0001
																0.3266

Page 1 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Gender																
Male	24	24	4 (16.7%)	41	39	26 (66.7%)	10.00	0.64	(2.83, 35.36)	4.00	0.47	(1.59, 10.05)	-50.00	10.72	(-71.00, -29.00)	0.0005
Female	22	20	4 (20.0%)	56	56	43 (76.8%)	13.23	0.64	(3.76, 46.60)	3.84	0.45	(1.58, 9.33)	-56.79	10.58	(-77.51, -36.06)	<0.0001
																0.5473

Page 2 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Geographical region																
North America	8	8	1 (12.5%)	9	9	6 (66.7%)	14.00	1.28	(1.14, 172.64)	5.33	0.96	(0.81, 35.33)	-54.17	19.59	(-92.56, -15.78)	0.0153
Europe	30	28	3 (10.7%)	66	64	47 (73.4%)	23.04	0.67	(6.16, 86.23)	6.85	0.55	(2.33, 20.17)	-62.72	8.04	(-78.48, -46.96)	<0.0001
Other	8	8	4 (50.0%)	22	22	16 (72.7%)	2.67	0.85	(0.50, 14.22)	1.45	0.38	(0.69, 3.04)	-22.73	20.07	(-62.06, 16.60)	0.5335
																0.1269

Page 3 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C																
< 160 mg/dL	9	8	3 (37.5%)	26	25	24 (96.0%)	40.00	1.25	(3.42, 467.98)	2.56	0.46	(1.04, 6.29)	-58.50	17.56	(-92.92, -24.08)	0.0004
≥ 160 mg/dL	37	36	5 (13.9%)	71	70	45 (64.3%)	11.16	0.54	(3.85, 32.33)	4.63	0.42	(2.01, 10.64)	-50.40	8.13	(-66.32, -34.47)	<0.0001
																0.4989

Page 4 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
LDL-C																
< Baseline Median	18	17	6 (35.3%)	45	44	41 (93.2%)	25.06	0.78	(5.39, 116.57)	2.64	0.33	(1.38, 5.05)	-57.89	12.20	(-81.79, -33.98)	<0.0001
≥ Baseline Median	28	27	2 (7.4%)	52	51	28 (54.9%)	15.22	0.79	(3.25, 71.14)	7.41	0.69	(1.91, 28.78)	-47.49	8.60	(-64.35, -30.64)	<0.0001
																0.7720

Page 5 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race																
Black	0	0	0 (-%)	2	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	37	35	4 (11.4%)	84	82	64 (78.0%)	27.56	0.59	(8.59, 88.36)	6.83	0.47	(2.70, 17.30)	-66.62	7.06	(-80.45, -52.79)	<0.0001
Other	9	9	4 (44.4%)	11	11	5 (45.5%)	1.04	0.90	(0.18, 6.12)	1.02	0.50	(0.39, 2.71)	-1.01	22.35	(-44.82, 42.80)	0.8765
																-

Page 6 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Glucose tolerance status																
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0 (-%)	1	1	1 (100.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	2	2	0 (0.0%)	1	1	1 (100.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-100.00	0.00	(-100.00, -100.00)	-
Neither Type 2 diabetes mellitus nor metabolic syndrome	44	42	8 (19.0%)	95	93	67 (72.0%)	10.95	0.46	(4.48, 26.76)	3.78	0.32	(2.00, 7.15)	-53.00	7.64	(-67.97, -38.02)	<0.0001
																-

Page 7 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9																
< Baseline Median	23	23	4 (17.4%)	46	44	32 (72.7%)	12.67	0.65	(3.57, 44.92)	4.18	0.46	(1.69, 10.38)	-55.34	10.37	(-75.66, -35.01)	0.0002
≥ Baseline Median	22	21	4 (19.0%)	45	45	34 (75.6%)	13.14	0.66	(3.64, 47.43)	3.97	0.46	(1.62, 9.73)	-56.51	10.70	(-77.48, -35.54)	<0.0001
																0.7857

Page 8 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Table amnog123-4.3.3. Subgroup Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects With Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

							EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM			EvoMab 420 mg QM			Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	n1	Incidence n (%)	N	n1	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Lipid modifying background therapy / statin intensity																
High	7	7	2 (28.6%)	18	18	14 (77.8%)	8.75	1.01	(1.21, 63.43)	2.72	0.61	(0.82, 9.01)	-49.21	19.69	(-87.79, -10.62)	0.0413
Moderate	29	27	6 (22.2%)	58	56	42 (75.0%)	10.50	0.56	(3.53, 31.24)	3.38	0.37	(1.64, 6.95)	-52.78	9.87	(-72.13, -33.43)	<0.0001
Low	9	9	0 (0.0%)	20	20	13 (65.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-65.00	10.67	(-85.90, -44.10)	0.0072
																0.4549

Page 9 of 9

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set with baseline LDL-C at least 135 mg/dL and the stated baseline characteristic; n1= number of subjects observed at each visit; %=(n/n1)*100; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Data collected after day 175 are still used for week 24 in this table. Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
When the calculated LDL-C is < 40 mg/dL or triglycerides are > 400 mg/dL, calculated LDL-C will be replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available.
[a] Based on CMH test stratified by the randomization stratification factors. Interaction p-value based on Breslow-Day test. For testing, Non-achievement was imputed for subjects with a missing value. Incidence and treatment difference estimates are based on observed data with no imputation for missing values.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-ldlc-anl-sub-bsldl-extend.sas
Output: tamnog123-04-003-003-ldlc-anl-sub-bsldl-extend-fas.rtf (Date Generated: 12OCT21:23:24:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adefflip, a0123f.adslbl

Anhang 4-H: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Neurokognitive Funktion“

Detection Test

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Age < 14 years	25	25	-0.2 (1.6)		48	48	-0.7 (1.6)					
Age ≥ 14 years	28	28	0.2 (1.5)		56	56	-0.1 (1.4)					
Week 24												
Age < 14 years		22	0.1 (1.6)	0.3 (0.2)		46	-0.2 (1.5)	0.4 (0.2)	0.14 (-0.45, 0.73)	0.272	0.6396	
Age ≥ 14 years		23	-0.5 (2.1)	-0.5 (0.3)		49	-0.1 (1.6)	-0.0 (0.2)	0.50 (-0.16, 1.16)	0.383	0.1368	0.4967

Page 1 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Gender Male	26	26	-0.4 (1.7)		43	43	-0.5 (1.7)					
Gender Female	27	27	0.3 (1.4)		61	61	-0.4 (1.4)					
Week 24												
Gender Male		23	0.1 (1.8)	0.4 (0.2)		42	-0.2 (1.7)	0.3 (0.2)	-0.15 (-0.67, 0.38)	-0.034	0.5837	
Gender Female		22	-0.5 (2.0)	-0.7 (0.3)		53	-0.1 (1.5)	0.2 (0.2)	0.86 (0.18, 1.54)	0.671	0.0134	0.0208

Page 2 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Region North America	10	10	0.3 (1.4)		12	12	-0.8 (1.8)					
Region Europe	35	35	0.2 (1.4)		68	68	-0.2 (1.4)					
Region Other	8	8	-1.4 (1.6)		24	24	-0.9 (1.7)					
Week 24												
Region North America		10	-0.3 (1.9)	-0.1 (0.4)		11	0.1 (1.3)	0.5 (0.4)	0.60 (-0.48, 1.68)	0.821	0.2775	
Region Europe		31	0.1 (1.8)	-0.0 (0.2)		62	0.2 (1.4)	0.3 (0.2)	0.32 (-0.19, 0.83)	0.289	0.2222	
Region Other		4	-2.3 (2.1)	-0.4 (0.7)		22	-1.2 (1.6)	-0.1 (0.3)	0.27 (-1.10, 1.64)	-0.003	0.6973	0.0329

Page 3 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Screening LDL-C < 160 mg/dL	16	16	-0.0 (1.5)		33	33	-0.4 (1.8)					
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL	37	37	-0.0 (1.6)		71	71	-0.4 (1.4)					
Week 24												
Screening LDL-C < 160 mg/dL		14	0.0 (1.5)	0.1 (0.3)		31	0.1 (1.4)	0.3 (0.2)	0.27 (-0.43, 0.96)	0.337	0.4524	
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL		31	-0.3 (2.1)	-0.3 (0.2)		64	-0.3 (1.6)	0.1 (0.2)	0.36 (-0.20, 0.91)	0.312	0.2091	0.9419

Page 4 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
LDL-C < Baseline Median	25	25	0.0 (1.6)		52	52	-0.4 (1.6)					
LDL-C ≥ Baseline Median	28	28	-0.0 (1.6)		52	52	-0.4 (1.5)					
Week 24												
LDL-C < Baseline Median		20	-0.1 (1.8)	-0.1 (0.3)		48	-0.1 (1.6)	0.2 (0.2)	0.28 (-0.34, 0.90)	0.298	0.3759	
LDL-C ≥ Baseline Median		25	-0.3 (2.0)	-0.3 (0.5)		47	-0.2 (1.6)	0.0 (0.5)	0.28 (-0.37, 0.93)	0.329	0.3930	0.8604

Page 5 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Race Black	0	0	- (-)		2	2	0.5 (0.1)					
Race White	44	44	0.1 (1.4)		89	89	-0.4 (1.5)					
Race Other	9	9	-0.7 (2.1)		13	13	-1.0 (2.0)					
Week 24												
Race Black		0	- (-)	- (-)		2	-0.7 (3.2)	-1.2 (0.7)	- (-, -)	-	-	
Race White		40	-0.1 (1.8)	-0.1 (0.2)		82	0.0 (1.4)	0.3 (0.1)	0.38 (-0.06, 0.83)	0.372	0.0877	
Race Other		5	-1.3 (2.7)	-0.7 (0.7)		11	-1.4 (1.9)	-0.5 (0.4)	0.28 (-1.01, 1.58)	0.269	0.6660	-

Page 6 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus	0	0	- (-)		1	1	-0.4 (-)					
Glucose tolerance status Metabolic syndrome	3	3	-1.5 (2.9)		1	1	0.2 (-)					
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	50	0.1 (1.5)		102	102	-0.4 (1.5)					

Page 7 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus		0	- (-)	- (-)		1	-1.8 (-)	-1.5 (1.0)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Metabolic syndrome		3	-0.7 (1.7)	- (-)		1	0.4 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome		42	-0.2 (1.9)	-0.2 (0.2)		93	-0.1 (1.6)	0.3 (0.1)	0.42 (-0.04, 0.87)	0.394	0.0719	-

Page 8 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
PCSK9 < Baseline Median	26	26	-0.0 (1.6)		48	48	-0.7 (1.6)					
PCSK9 ≥ Baseline Median	26	26	-0.1 (1.5)		49	49	-0.1 (1.3)					
Week 24												
PCSK9 < Baseline Median		21	-0.1 (2.2)	0.1 (0.3)		42	-0.2 (1.7)	0.4 (0.2)	0.28 (-0.43, 0.98)	0.363	0.4418	
PCSK9 ≥ Baseline Median		23	-0.3 (1.7)	-0.3 (0.2)		46	-0.0 (1.4)	0.1 (0.2)	0.37 (-0.22, 0.95)	0.253	0.2222	0.8002

Page 9 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High	7	7	-0.3 (2.2)		19	19	-0.1 (1.5)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate	35	35	0.1 (1.4)		63	63	-0.5 (1.5)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low	10	10	-0.1 (1.6)		21	21	-0.5 (1.6)					

Page 10 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.1. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Detection Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High		7	-0.8 (2.5)	-0.5 (0.5)		18	-0.7 (1.8)	-0.7 (0.3)	-0.14 (-1.07, 0.78)	-0.114	0.7654	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate		29	-0.2 (1.9)	-0.3 (0.2)		59	-0.2 (1.6)	0.2 (0.2)	0.55 (-0.02, 1.11)	0.552	0.0567	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low		8	0.2 (1.3)	0.9 (0.2)		17	0.4 (1.1)	1.1 (0.1)	0.19 (-0.24, 0.61)	0.094	0.3947	0.6235

Page 11 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed detection test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-001-cog-anl-sub-fas-chg-dettime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:14) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Groton Maze Learning Test

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Age < 14 years	25	25	0.3 (1.1)		48	47	0.2 (1.2)					
Age ≥ 14 years	28	28	0.1 (0.9)		56	56	-0.2 (1.0)					
Week 24												
Age < 14 years		22	0.7 (1.2)	0.4 (0.2)		45	0.6 (1.0)	0.5 (0.1)	0.08 (-0.32, 0.49)	0.183	0.6916	
Age ≥ 14 years		23	0.4 (1.0)	0.4 (0.2)		50	0.3 (1.0)	0.4 (0.1)	0.03 (-0.40, 0.46)	0.116	0.9006	0.8915

Page 1 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Gender Male	26	26	0.1 (0.9)		43	42	0.0 (0.8)					
Gender Female	27	27	0.2 (1.0)		61	61	-0.1 (1.3)					
Week 24												
Gender Male		23	0.4 (1.1)	0.2 (0.2)		41	0.5 (0.7)	0.4 (0.1)	0.18 (-0.21, 0.57)	0.221	0.3590	
Gender Female		22	0.7 (1.1)	0.5 (0.2)		54	0.5 (1.2)	0.5 (0.1)	0.02 (-0.41, 0.46)	0.066	0.9178	0.5593

Page 2 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Region North America	10	10	-0.3 (0.9)		12	12	-0.0 (1.0)					
Region Europe	35	35	0.5 (0.9)		68	68	0.2 (1.0)					
Region Other	8	8	-0.7 (0.8)		24	23	-0.8 (1.1)					
Week 24												
Region North America		10	0.3 (1.2)	0.5 (0.3)		11	0.4 (0.7)	0.6 (0.3)	0.08 (-0.71, 0.88)	-0.014	0.8431	
Region Europe		31	0.8 (0.9)	0.3 (0.1)		63	0.7 (0.9)	0.3 (0.1)	0.05 (-0.25, 0.34)	0.172	0.7417	
Region Other		4	-0.5 (1.2)	0.2 (0.6)		21	-0.2 (1.3)	0.7 (0.2)	0.51 (-0.75, 1.76)	0.219	0.4287	0.3722

Page 3 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Screening LDL-C < 160 mg/dL	16	16	0.4 (1.0)		33	33	-0.3 (1.2)					
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL	37	37	0.1 (0.9)		71	70	0.1 (1.0)					
Week 24												
Screening LDL-C < 160 mg/dL		14	0.6 (1.2)	0.3 (0.2)		31	0.3 (1.0)	0.3 (0.2)	0.02 (-0.56, 0.61)	0.259	0.9359	
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL		31	0.5 (1.0)	0.4 (0.1)		64	0.6 (1.0)	0.5 (0.1)	0.07 (-0.27, 0.41)	0.093	0.6886	0.8919

Page 4 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
LDL-C < Baseline Median	25	25	0.2 (1.0)		52	52	-0.3 (1.1)					
LDL-C ≥ Baseline Median	28	28	0.1 (0.9)		52	51	0.2 (1.1)					
Week 24												
LDL-C < Baseline Median		20	0.6 (1.1)	0.4 (0.2)		49	0.3 (1.0)	0.5 (0.1)	0.02 (-0.45, 0.48)	0.228	0.9419	
LDL-C ≥ Baseline Median		25	0.5 (1.0)	0.3 (0.3)		46	0.6 (1.1)	0.4 (0.3)	0.11 (-0.30, 0.51)	0.080	0.6071	0.7810

Page 5 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Race Black	0	0	- (-)		2	2	1.1 (1.2)					
Race White	44	44	0.3 (0.9)		89	89	0.0 (1.0)					
Race Other	9	9	-0.5 (1.2)		13	12	-0.8 (1.3)					
Week 24												
Race Black		0	- (-)	- (-)		2	0.6 (0.6)	-0.5 (0.7)	- (-, -)	-	-	
Race White		40	0.6 (1.1)	0.3 (0.1)		83	0.5 (0.9)	0.4 (0.1)	0.07 (-0.22, 0.36)	0.176	0.6449	
Race Other		5	0.4 (1.0)	0.3 (0.5)		10	0.4 (1.8)	0.8 (0.3)	0.45 (-0.56, 1.46)	0.207	0.3815	-

Page 6 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus	0	0	- (-)		1	1	-0.8 (-)					
Glucose tolerance status Metabolic syndrome	3	3	0.3 (1.0)		1	1	1.4 (-)					
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	50	0.2 (1.0)		102	101	-0.0 (1.1)					

Page 7 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus		0	- (-)	- (-)		1	-2.3 (-)	-1.4 (1.0)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Metabolic syndrome		3	0.9 (1.0)	- (-)		1	0.9 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome		42	0.5 (1.1)	0.4 (0.1)		93	0.5 (1.0)	0.5 (0.1)	0.10 (-0.20, 0.40)	0.203	0.5151	-

Page 8 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
PCSK9 < Baseline Median	26	26	0.2 (1.0)		48	47	-0.3 (1.2)					
PCSK9 ≥ Baseline Median	26	26	0.1 (0.9)		49	49	0.2 (1.0)					
Week 24												
PCSK9 < Baseline Median		21	0.7 (0.8)	0.4 (0.2)		41	0.3 (1.2)	0.4 (0.1)	-0.09 (-0.59, 0.41)	0.150	0.7213	
PCSK9 ≥ Baseline Median		23	0.4 (1.2)	0.3 (0.2)		47	0.6 (0.9)	0.5 (0.1)	0.17 (-0.20, 0.55)	0.105	0.3651	0.4341

Page 9 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High	7	7	-0.2 (0.9)		19	19	-0.2 (1.1)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate	35	35	0.2 (1.0)		63	62	-0.0 (1.0)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low	10	10	0.5 (0.9)		21	21	0.1 (1.3)					

Page 10 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.2. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Total Errors (Groton Maze Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High		7	0.1 (1.2)	0.7 (0.4)		18	0.6 (0.9)	1.1 (0.2)	0.36 (-0.33, 1.04)	0.473	0.3056	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate		29	0.7 (1.2)	0.5 (0.2)		59	0.4 (1.1)	0.3 (0.1)	-0.15 (-0.52, 0.22)	-0.063	0.4378	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low		8	0.5 (0.6)	-0.2 (0.2)		17	0.7 (0.8)	0.2 (0.2)	0.35 (-0.15, 0.86)	0.552	0.1713	0.9803

Page 11 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed groton maze learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-002-cog-anl-sub-fas-chg-toterr.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:32) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Identification Test

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Age < 14 years	25	25	-0.4 (1.5)		48	48	-1.0 (1.5)					
Age ≥ 14 years	28	28	-0.0 (1.4)		56	56	-0.4 (1.3)					
Week 24												
Age < 14 years		22	-0.2 (1.3)	0.2 (0.2)		46	-0.6 (1.4)	0.3 (0.1)	0.08 (-0.40, 0.57)	0.298	0.7312	
Age ≥ 14 years		23	-0.4 (1.4)	-0.3 (0.2)		49	-0.0 (1.3)	0.3 (0.1)	0.56 (0.11, 1.02)	0.642	0.0155	0.1896

Page 1 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Gender Male	26	26	-0.6 (1.4)		43	43	-0.6 (1.7)					
Gender Female	27	27	0.2 (1.3)		61	61	-0.7 (1.2)					
Week 24												
Gender Male		23	-0.3 (1.2)	0.2 (0.2)		42	-0.5 (1.5)	0.2 (0.1)	-0.02 (-0.44, 0.40)	0.068	0.9263	
Gender Female		22	-0.3 (1.6)	-0.3 (0.2)		53	-0.2 (1.3)	0.4 (0.1)	0.75 (0.25, 1.26)	0.833	0.0035	0.0217

Page 2 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Region North America	10	10	0.2 (1.0)		12	12	-0.8 (1.5)					
Region Europe	35	35	-0.1 (1.4)		68	68	-0.5 (1.4)					
Region Other	8	8	-1.1 (1.8)		24	24	-1.1 (1.3)					
Week 24												
Region North America		10	-0.5 (1.6)	-0.4 (0.4)		11	-0.2 (1.3)	0.5 (0.3)	0.94 (-0.03, 1.92)	1.033	0.0579	
Region Europe		31	-0.1 (1.2)	0.1 (0.2)		62	-0.1 (1.4)	0.3 (0.1)	0.16 (-0.22, 0.54)	0.244	0.4166	
Region Other		4	-1.5 (1.9)	-0.2 (0.4)		22	-1.0 (1.4)	0.3 (0.2)	0.48 (-0.36, 1.33)	0.768	0.2640	0.0322

Page 3 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Screening LDL-C < 160 mg/dL	16	16	-0.1 (1.2)		33	33	-0.5 (1.6)					
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL	37	37	-0.2 (1.5)		71	71	-0.7 (1.3)					
Week 24												
Screening LDL-C < 160 mg/dL		14	-0.1 (1.2)	0.0 (0.2)		31	0.0 (1.1)	0.4 (0.1)	0.37 (-0.11, 0.85)	0.561	0.1344	
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL		31	-0.4 (1.5)	-0.1 (0.2)		64	-0.5 (1.5)	0.2 (0.1)	0.33 (-0.09, 0.75)	0.417	0.1275	0.6257

Page 4 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
LDL-C < Baseline Median	25	25	-0.2 (1.5)		52	52	-0.5 (1.5)					
LDL-C ≥ Baseline Median	28	28	-0.2 (1.4)		52	52	-0.7 (1.3)					
Week 24												
LDL-C < Baseline Median		20	-0.2 (1.4)	-0.0 (0.2)		48	-0.1 (1.3)	0.3 (0.1)	0.27 (-0.17, 0.70)	0.423	0.2328	
LDL-C ≥ Baseline Median		25	-0.4 (1.4)	0.0 (0.4)		47	-0.5 (1.5)	0.4 (0.4)	0.38 (-0.13, 0.89)	0.487	0.1474	0.9183

Page 5 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Race Black	0	0	- (-)		2	2	-0.7 (0.5)					
Race White	44	44	-0.0 (1.3)		89	89	-0.6 (1.4)					
Race Other	9	9	-1.0 (1.7)		13	13	-1.1 (1.4)					
Week 24												
Race Black		0	- (-)	- (-)		2	0.5 (0.8)	1.2 (0.7)	- (-, -)	-	-	
Race White		40	-0.2 (1.2)	-0.0 (0.1)		82	-0.2 (1.4)	0.3 (0.1)	0.30 (-0.03, 0.64)	0.470	0.0757	
Race Other		5	-1.3 (2.3)	0.3 (0.5)		11	-1.2 (1.5)	0.3 (0.3)	-0.02 (-1.05, 1.00)	0.324	0.9644	-

Page 6 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus	0	0	- (-)		1	1	-1.5 (-)					
Glucose tolerance status Metabolic syndrome	3	3	-1.2 (2.1)		1	1	-0.9 (-)					
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	50	-0.1 (1.4)		102	102	-0.6 (1.4)					

Page 7 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus		0	- (-)	- (-)		1	-1.2 (-)	0.3 (1.0)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Metabolic syndrome		3	-0.8 (1.4)	- (-)		1	-0.1 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome		42	-0.3 (1.4)	-0.0 (0.2)		93	-0.3 (1.4)	0.3 (0.1)	0.35 (0.01, 0.70)	0.501	0.0449	-

Page 8 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
PCSK9 < Baseline Median	26	26	-0.2 (1.4)		48	48	-0.8 (1.5)					
PCSK9 ≥ Baseline Median	26	26	-0.3 (1.4)		49	49	-0.4 (1.3)					
Week 24												
PCSK9 < Baseline Median		21	-0.3 (1.5)	0.1 (0.2)		42	-0.6 (1.4)	0.2 (0.2)	0.14 (-0.41, 0.69)	0.353	0.6225	
PCSK9 ≥ Baseline Median		23	-0.3 (1.3)	-0.0 (0.2)		46	0.0 (1.3)	0.5 (0.1)	0.49 (0.09, 0.89)	0.552	0.0160	0.3599

Page 9 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High	7	7	-0.6 (1.9)		19	19	-0.5 (1.4)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate	35	35	-0.1 (1.3)		63	63	-0.7 (1.4)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low	10	10	-0.2 (1.6)		21	21	-0.9 (1.2)					

Page 10 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.3. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Speed of Performance (Identification Test) in Log10 Milliseconds From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High		7	-0.4 (1.8)	0.3 (0.4)		18	-0.5 (1.5)	0.2 (0.3)	-0.16 (-0.87, 0.55)	-0.164	0.6583	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate		29	-0.2 (1.4)	-0.2 (0.2)		59	-0.4 (1.4)	0.3 (0.1)	0.47 (0.03, 0.91)	0.620	0.0379	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low		8	-0.3 (0.9)	0.3 (0.3)		17	-0.1 (1.2)	0.8 (0.2)	0.42 (-0.24, 1.09)	0.640	0.2127	0.1271

Page 11 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed identification test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-003-cog-anl-sub-fas-chg-identime.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:23) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

One-card Learning Test

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Age < 14 years	25	25	-0.2 (1.8)		48	48	-0.2 (2.0)					
Age ≥ 14 years	28	28	1.0 (1.5)		56	56	1.0 (1.8)					
Week 24												
Age < 14 years		22	0.4 (2.1)	0.7 (0.3)		46	0.1 (1.8)	0.3 (0.2)	-0.37 (-1.04, 0.30)	-0.270	0.2760	
Age ≥ 14 years		23	0.7 (1.9)	-0.2 (0.3)		50	1.1 (1.6)	-0.0 (0.2)	0.20 (-0.39, 0.80)	0.108	0.5064	0.2080

Page 1 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Gender Male	26	26	0.2 (1.9)		43	43	0.1 (2.0)					
Gender Female	27	27	0.6 (1.5)		61	61	0.7 (2.0)					
Week 24												
Gender Male		23	0.4 (2.1)	0.2 (0.2)		42	0.2 (1.6)	0.1 (0.2)	-0.10 (-0.65, 0.45)	-0.137	0.7098	
Gender Female		22	0.8 (1.9)	0.0 (0.3)		54	0.9 (1.8)	0.2 (0.2)	0.16 (-0.53, 0.86)	-0.047	0.6497	0.6167

Page 2 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Region North America	10	10	0.6 (1.3)		12	12	0.6 (2.0)					
Region Europe	35	35	0.5 (1.7)		68	68	0.7 (2.1)					
Region Other	8	8	-0.4 (2.1)		24	24	-0.3 (1.4)					
Week 24												
Region North America		10	0.1 (1.8)	-0.2 (0.3)		11	0.7 (1.8)	0.2 (0.3)	0.43 (-0.46, 1.31)	0.534	0.3434	
Region Europe		31	1.1 (1.7)	0.4 (0.2)		63	0.9 (1.7)	0.0 (0.2)	-0.36 (-0.89, 0.17)	-0.285	0.1814	
Region Other		4	-1.6 (2.9)	-0.1 (0.6)		22	-0.2 (1.6)	0.1 (0.2)	0.20 (-1.04, 1.45)	0.162	0.7489	0.0416

Page 3 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Screening LDL-C < 160 mg/dL	16	16	0.6 (1.7)		33	33	0.6 (2.1)					
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL	37	37	0.3 (1.8)		71	71	0.3 (1.9)					
Week 24												
Screening LDL-C < 160 mg/dL		14	0.6 (1.6)	-0.1 (0.4)		31	0.7 (1.8)	-0.0 (0.2)	0.11 (-0.75, 0.97)	0.062	0.8016	
Screening LDL-C ≥ 160 mg/dL		31	0.6 (2.1)	0.4 (0.2)		65	0.6 (1.7)	0.2 (0.1)	-0.17 (-0.68, 0.34)	-0.169	0.5120	0.5873

Page 4 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
LDL-C < Baseline Median	25	25	0.6 (1.8)		52	52	0.6 (2.0)					
LDL-C ≥ Baseline Median	28	28	0.3 (1.6)		52	52	0.3 (2.0)					
Week 24												
LDL-C < Baseline Median		20	0.4 (1.9)	-0.1 (0.3)		49	0.8 (1.7)	0.0 (0.2)	0.11 (-0.55, 0.78)	0.071	0.7428	
LDL-C ≥ Baseline Median		25	0.7 (2.1)	1.2 (0.5)		47	0.5 (1.8)	0.8 (0.4)	-0.36 (-0.98, 0.25)	-0.199	0.2472	0.3267

Page 5 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Race Black	0	0	- (-)		2	2	3.8 (4.2)					
Race White	44	44	0.5 (1.7)		89	89	0.4 (1.9)					
Race Other	9	9	-0.2 (1.8)		13	13	0.2 (1.7)					
Week 24												
Race Black		0	- (-)	- (-)		2	1.3 (1.6)	-2.5 (0.7)	- (-, -)	-	-	
Race White		40	0.8 (2.0)	0.2 (0.2)		83	0.7 (1.7)	0.2 (0.1)	-0.05 (-0.53, 0.43)	-0.018	0.8307	
Race Other		5	-0.8 (1.4)	0.3 (0.4)		11	0.2 (2.3)	-0.2 (0.2)	-0.47 (-1.26, 0.32)	-0.441	0.2444	-

Page 6 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus	0	0	- (-)		1	1	-2.2 (-)					
Glucose tolerance status Metabolic syndrome	3	3	1.1 (0.3)		1	1	3.7 (-)					
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	50	0.4 (1.8)		102	102	0.4 (2.0)					

Page 7 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Glucose tolerance status Type 2 diabetes mellitus		0	- (-)	- (-)		1	-3.7 (-)	-1.6 (1.0)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Metabolic syndrome		3	0.3 (0.7)	- (-)		1	2.0 (-)	- (-)	- (-, -)	-	-	
Glucose tolerance status Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome		42	0.6 (2.0)	0.3 (0.2)		94	0.6 (1.7)	0.2 (0.1)	-0.10 (-0.56, 0.36)	-0.112	0.6685	-

Page 8 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
PCSK9 < Baseline Median	26	26	0.5 (1.7)		48	48	0.1 (2.1)					
PCSK9 ≥ Baseline Median	26	26	0.2 (1.7)		49	49	0.7 (1.8)					
Week 24												
PCSK9 < Baseline Median		21	0.8 (1.5)	0.4 (0.2)		42	0.4 (1.8)	0.1 (0.2)	-0.22 (-0.74, 0.31)	-0.081	0.4248	
PCSK9 ≥ Baseline Median		23	0.3 (2.3)	0.1 (0.3)		47	0.8 (1.8)	0.2 (0.2)	0.06 (-0.69, 0.82)	-0.086	0.8695	0.5622

Page 9 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Baseline												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High	7	7	-1.0 (1.7)		19	19	1.1 (1.5)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate	35	35	0.5 (1.7)		63	63	0.2 (1.9)					
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low	10	10	1.1 (1.4)		21	21	0.8 (2.2)					

Page 10 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Table amnog123-8.2.4. Subgroup Analysis of Change in Age-Standardized Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One-card Learning Test) From Baseline to Week 24 - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

	Placebo QM				EvoMab 420 mg QM				EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM			
Timepoint Subgroup	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	N	n	Value at Timepoint Mean (SD)	[a]Change vs. Baseline Mean (SE)	[b]Mean Differences (95% CI)	Hedges'g (95% CI)	p-value	Interaction p-value
Week 24												
Lipid modifying background therapy / statin intensity High		7	-0.5 (1.8)	0.1 (0.4)		18	1.1 (1.6)	-0.4 (0.3)	-0.53 (-1.37, 0.32)	-0.740	0.2211	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Moderate		29	0.5 (2.0)	0.1 (0.2)		60	0.6 (1.8)	0.4 (0.2)	0.25 (-0.34, 0.84)	0.203	0.4057	
Lipid modifying background therapy / statin intensity Low		8	1.9 (1.7)	0.6 (0.4)		17	0.2 (1.5)	-1.0 (0.3)	-1.65 (-2.47, -0.83)	-1.104	<0.0001	0.1831

Page 11 of 11

N=number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; n = number of subjects with an observed one-card learning test value at the timepoint
CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived. Randomization stratification factors are removed from the model when screening LDL-C or age are the subgroups.
[a] Least squares mean is from the analysis of covariance within each subgroup, which change from baseline as response and treatment group, subgroup, baseline score, randomization stratification factors, and the interaction of treatment group with subgroup as covariates.
[b] Treatment differences uses placebo as the reference.

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-cog-anl-sub-fas-ldlc-chg.sas
Output: tamnog123-08-002-004-cog-anl-sub-fas-chg-accu.rtf (Date Generated: 29MAR21:02:43:03) Source: a0123f.adsl, a0123cg.adft, a0123f.adslbl

Anhang 4-I: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit“

Unerwünschte Ereignisse

Table amnog123-6.6.1. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	11 (44.0%)	48	33 (68.8%)	2.80	0.51	(1.03, 7.60)	1.56	0.25	(0.97, 2.53)	-24.75	11.97	(-48.21, -1.29)	0.0479
≥ 14 years	28	23 (82.1%)	56	31 (55.4%)	0.27	0.56	(0.09, 0.81)	0.67	0.15	(0.50, 0.90)	26.79	9.82	(7.53, 46.04)	0.0173
														0.0023
Gender														
Male	26	16 (61.5%)	43	23 (53.5%)	0.72	0.51	(0.27, 1.94)	0.87	0.21	(0.58, 1.31)	8.05	12.20	(-15.87, 31.97)	0.6187
Female	27	18 (66.7%)	61	41 (67.2%)	1.03	0.49	(0.39, 2.68)	1.01	0.16	(0.73, 1.39)	-0.55	10.88	(-21.88, 20.78)	1.0000
														0.7268
Region														
North America	10	7 (70.0%)	12	4 (33.3%)	0.21	0.92	(0.04, 1.31)	0.48	0.46	(0.19, 1.17)	36.67	19.88	(-2.30, 75.63)	0.1984
Europe	35	23 (65.7%)	68	47 (69.1%)	1.17	0.44	(0.49, 2.78)	1.05	0.15	(0.79, 1.40)	-3.40	9.79	(-22.58, 15.78)	0.8243
Other	8	4 (50.0%)	24	13 (54.2%)	1.18	0.82	(0.24, 5.86)	1.08	0.40	(0.49, 2.37)	-4.17	20.39	(-44.14, 35.81)	1.0000
														0.2602

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-001-teae-sub-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:52) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.1. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	10 (62.5%)	33	20 (60.6%)	0.92	0.63	(0.27, 3.16)	0.97	0.24	(0.61, 1.55)	1.89	14.79	(-27.10, 30.89)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	24 (64.9%)	71	44 (62.0%)	0.88	0.42	(0.39, 2.02)	0.96	0.15	(0.71, 1.29)	2.89	9.74	(-16.19, 21.98)	0.8355
														1.0000
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	16 (64.0%)	52	32 (61.5%)	0.90	0.50	(0.33, 2.42)	0.96	0.19	(0.67, 1.38)	2.46	11.73	(-20.54, 25.46)	1.0000
≥ Baseline Median	28	18 (64.3%)	52	32 (61.5%)	0.89	0.49	(0.34, 2.31)	0.96	0.18	(0.67, 1.36)	2.75	11.29	(-19.39, 24.88)	1.0000
														1.0000

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-001-teae-sub-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:52) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.1. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	29 (65.9%)	89	57 (64.0%)	0.92	0.39	(0.43, 1.97)	0.97	0.13	(0.75, 1.26)	1.86	8.77	(-15.33, 19.06)	1.0000
Other	9	5 (55.6%)	13	7 (53.8%)	0.93	0.87	(0.17, 5.15)	0.97	0.39	(0.45, 2.10)	1.71	21.58	(-40.58, 44.00)	1.0000
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	2 (66.7%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	66.67	27.22	(13.32, 100.00)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	32 (64.0%)	102	64 (62.7%)	0.95	0.36	(0.47, 1.91)	0.98	0.13	(0.76, 1.27)	1.25	8.31	(-15.03, 17.54)	1.0000
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-001-teae-sub-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:52) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.1. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	19 (73.1%)	48	31 (64.6%)	0.67	0.54	(0.24, 1.92)	0.88	0.16	(0.65, 1.21)	8.49	11.11	(-13.27, 30.26)	0.6042
≥ Baseline Median	26	14 (53.8%)	49	31 (63.3%)	1.48	0.49	(0.56, 3.88)	1.17	0.21	(0.78, 1.78)	-9.42	11.96	(-32.86, 14.02)	0.4656
														0.3089
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	4 (57.1%)	19	15 (78.9%)	2.81	0.95	(0.44, 18.06)	1.38	0.35	(0.70, 2.73)	-21.80	20.91	(-62.79, 19.18)	0.3401
Moderate	35	22 (62.9%)	63	37 (58.7%)	0.84	0.43	(0.36, 1.97)	0.93	0.17	(0.67, 1.30)	4.13	10.26	(-15.97, 24.23)	0.8299
Low	10	7 (70.0%)	21	11 (52.4%)	0.47	0.82	(0.10, 2.34)	0.75	0.29	(0.42, 1.33)	17.62	18.13	(-17.92, 53.16)	0.4521
														0.3564

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-001-teae-sub-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:52) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse

Table amnog123-6.6.2. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events CTCAE Grade <3 (Non-severe) - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	11 (44.0%)	48	33 (68.8%)	2.80	0.51	(1.03, 7.60)	1.56	0.25	(0.97, 2.53)	-24.75	11.97	(-48.21, -1.29)	0.0479
≥ 14 years	28	23 (82.1%)	56	30 (53.6%)	0.25	0.56	(0.08, 0.75)	0.65	0.15	(0.48, 0.88)	28.57	9.84	(9.29, 47.86)	0.0157
														0.0018
Gender														
Male	26	16 (61.5%)	43	23 (53.5%)	0.72	0.51	(0.27, 1.94)	0.87	0.21	(0.58, 1.31)	8.05	12.20	(-15.87, 31.97)	0.6187
Female	27	18 (66.7%)	61	40 (65.6%)	0.95	0.49	(0.37, 2.48)	0.98	0.16	(0.71, 1.36)	1.09	10.92	(-20.32, 22.50)	1.0000
														0.7339
Region														
North America	10	7 (70.0%)	12	4 (33.3%)	0.21	0.92	(0.04, 1.31)	0.48	0.46	(0.19, 1.17)	36.67	19.88	(-2.30, 75.63)	0.1984
Europe	35	23 (65.7%)	68	46 (67.6%)	1.09	0.44	(0.46, 2.59)	1.03	0.15	(0.77, 1.38)	-1.93	9.83	(-21.19, 17.33)	1.0000
Other	8	4 (50.0%)	24	13 (54.2%)	1.18	0.82	(0.24, 5.86)	1.08	0.40	(0.49, 2.37)	-4.17	20.39	(-44.14, 35.81)	1.0000
														0.2652

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-002-teae-sub-ctcae-nonsev-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.2. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events CTCAE Grade <3 (Non-severe) - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	10 (62.5%)	33	20 (60.6%)	0.92	0.63	(0.27, 3.16)	0.97	0.24	(0.61, 1.55)	1.89	14.79	(-27.10, 30.89)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	24 (64.9%)	71	43 (60.6%)	0.83	0.42	(0.36, 1.90)	0.93	0.15	(0.69, 1.26)	4.30	9.76	(-14.83, 23.43)	0.6827
														1.0000
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	16 (64.0%)	52	32 (61.5%)	0.90	0.50	(0.33, 2.42)	0.96	0.19	(0.67, 1.38)	2.46	11.73	(-20.54, 25.46)	1.0000
≥ Baseline Median	28	18 (64.3%)	52	31 (59.6%)	0.82	0.49	(0.32, 2.12)	0.93	0.18	(0.65, 1.32)	4.67	11.33	(-17.53, 26.87)	0.8109
														1.0000

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-002-teae-sub-ctcae-nonsev-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.2. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events CTCAE Grade <3 (Non-severe) - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	29 (65.9%)	89	56 (62.9%)	0.88	0.39	(0.41, 1.87)	0.95	0.14	(0.73, 1.25)	2.99	8.79	(-14.24, 20.22)	0.8483
Other	9	5 (55.6%)	13	7 (53.8%)	0.93	0.87	(0.17, 5.15)	0.97	0.39	(0.45, 2.10)	1.71	21.58	(-40.58, 44.00)	1.0000
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	2 (66.7%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	66.67	27.22	(13.32, 100.00)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	32 (64.0%)	102	63 (61.8%)	0.91	0.36	(0.45, 1.83)	0.97	0.13	(0.75, 1.25)	2.24	8.32	(-14.07, 18.54)	0.8594
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-002-teae-sub-ctcae-nonsev-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.2. Subgroup Analysis of Number of Patients With at Least One Treatment-emergent Adverse Events CTCAE Grade <3 (Non-severe) - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	19 (73.1%)	48	31 (64.6%)	0.67	0.54	(0.24, 1.92)	0.88	0.16	(0.65, 1.21)	8.49	11.11	(-13.27, 30.26)	0.6042
≥ Baseline Median	26	14 (53.8%)	49	30 (61.2%)	1.35	0.49	(0.52, 3.54)	1.14	0.21	(0.75, 1.73)	-7.38	12.00	(-30.90, 16.14)	0.6248
														0.4737
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	4 (57.1%)	19	14 (73.7%)	2.10	0.92	(0.34, 12.86)	1.29	0.35	(0.64, 2.59)	-16.54	21.26	(-58.21, 25.12)	0.6353
Moderate	35	22 (62.9%)	63	37 (58.7%)	0.84	0.43	(0.36, 1.97)	0.93	0.17	(0.67, 1.30)	4.13	10.26	(-15.97, 24.23)	0.8299
Low	10	7 (70.0%)	21	11 (52.4%)	0.47	0.82	(0.10, 2.34)	0.75	0.29	(0.42, 1.33)	17.62	18.13	(-17.92, 53.16)	0.4521
														0.4366

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-002-teae-sub-ctcae-nonsev-anl-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:55) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

UE nach SOC und PT

Table amnog123-6.6.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nasopharyngitis - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	1 (4.0%)	48	7 (14.6%)	4.10	1.10	(0.47, 35.35)	3.65	1.04	(0.47, 28.00)	-10.58	6.43	(-23.18, 2.01)	0.2500
≥ 14 years	28	5 (17.9%)	56	5 (8.9%)	0.45	0.68	(0.12, 1.71)	0.50	0.59	(0.16, 1.58)	8.93	8.18	(-7.10, 24.96)	0.2896
														0.1227
Gender														
Male	26	5 (19.2%)	43	2 (4.7%)	0.20	0.88	(0.04, 1.15)	0.24	0.80	(0.05, 1.16)	14.58	8.37	(-1.82, 30.98)	0.0947
Female	27	1 (3.7%)	61	10 (16.4%)	5.10	1.08	(0.62, 42.02)	4.43	1.02	(0.60, 32.87)	-12.69	5.97	(-24.40, -0.98)	0.1614
														0.0286
Region														
North America	10	1 (10.0%)	12	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	10.00	9.49	(-8.59, 28.59)	0.4545
Europe	35	4 (11.4%)	68	12 (17.6%)	1.66	0.62	(0.49, 5.59)	1.54	0.54	(0.54, 4.44)	-6.22	7.09	(-20.12, 7.68)	0.5682
Other	8	1 (12.5%)	24	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	12.50	11.69	(-10.42, 35.42)	0.2500
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-003-teae-sub-anl-naso-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:58) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nasopharyngitis - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	2 (12.5%)	33	3 (9.1%)	0.70	0.97	(0.10, 4.67)	0.73	0.86	(0.13, 3.93)	3.41	9.66	(-15.53, 22.35)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	4 (10.8%)	71	9 (12.7%)	1.20	0.64	(0.34, 4.19)	1.17	0.57	(0.39, 3.55)	-1.87	6.45	(-14.51, 10.78)	1.0000
														1.0000
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	4 (16.0%)	52	7 (13.5%)	0.82	0.68	(0.22, 3.10)	0.84	0.58	(0.27, 2.61)	2.54	8.73	(-14.57, 19.64)	0.7410
≥ Baseline Median	28	2 (7.1%)	52	5 (9.6%)	1.38	0.87	(0.25, 7.63)	1.35	0.80	(0.28, 6.50)	-2.47	6.36	(-14.93, 9.99)	1.0000
														1.0000

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-003-teae-sub-anl-naso-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:58) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nasopharyngitis - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	5 (11.4%)	89	12 (13.5%)	1.22	0.57	(0.40, 3.70)	1.19	0.50	(0.45, 3.16)	-2.12	6.00	(-13.88, 9.64)	1.0000
Other	9	1 (11.1%)	13	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	11.11	10.48	(-9.42, 31.64)	0.4091
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	6 (12.0%)	102	12 (11.8%)	0.98	0.53	(0.34, 2.78)	0.98	0.47	(0.39, 2.46)	0.24	5.59	(-10.73, 11.20)	1.0000
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-003-teae-sub-anl-naso-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:58) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nasopharyngitis - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	4 (15.4%)	48	4 (8.3%)	0.50	0.75	(0.11, 2.19)	0.54	0.66	(0.15, 1.99)	7.05	8.12	(-8.87, 22.97)	0.4400
≥ Baseline Median	26	2 (7.7%)	49	8 (16.3%)	2.34	0.83	(0.46, 11.94)	2.12	0.75	(0.49, 9.27)	-8.63	7.43	(-23.19, 5.93)	0.4784
														0.2903
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	1 (14.3%)	19	3 (15.8%)	1.13	1.25	(0.10, 13.04)	1.11	1.07	(0.14, 8.94)	-1.50	15.65	(-32.18, 29.17)	1.0000
Moderate	35	5 (14.3%)	63	5 (7.9%)	0.52	0.67	(0.14, 1.93)	0.56	0.60	(0.17, 1.79)	6.35	6.83	(-7.03, 19.73)	0.3229
Low	10	0 (0.0%)	21	4 (19.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-19.05	8.57	(-35.84, -2.25)	0.2770
														-

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-003-teae-sub-anl-naso-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:32:58) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Headache - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	0 (0.0%)	48	6 (12.5%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-12.50	4.77	(-21.86, -3.14)	0.0881
≥ 14 years	28	1 (3.6%)	56	5 (8.9%)	2.65	1.12	(0.29, 23.82)	2.50	1.07	(0.31, 20.39)	-5.36	5.18	(-15.51, 4.79)	0.6584
														-
Gender														
Male	26	1 (3.8%)	43	3 (7.0%)	1.88	1.18	(0.18, 19.04)	1.81	1.13	(0.20, 16.54)	-3.13	5.41	(-13.74, 7.48)	1.0000
Female	27	0 (0.0%)	61	8 (13.1%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-13.11	4.32	(-21.59, -4.64)	0.1003
														-
Region														
North America	10	0 (0.0%)	12	1 (8.3%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-8.33	7.98	(-23.97, 7.30)	1.0000
Europe	35	1 (2.9%)	68	10 (14.7%)	5.86	1.07	(0.72, 47.81)	5.15	1.03	(0.69, 38.60)	-11.85	5.14	(-21.91, -1.78)	0.0929
Other	8	0 (0.0%)	24	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-004-teae-sub-anl-head-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:00) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Headache - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-6.06	4.15	(-14.20, 2.08)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	1 (2.7%)	71	9 (12.7%)	5.23	1.07	(0.64, 42.95)	4.69	1.03	(0.62, 35.62)	-9.97	4.76	(-19.31, -0.64)	0.1593
														-
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	0 (0.0%)	52	2 (3.8%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-3.85	2.67	(-9.07, 1.38)	1.0000
≥ Baseline Median	28	1 (3.6%)	52	9 (17.3%)	5.65	1.08	(0.68, 47.14)	4.85	1.03	(0.65, 36.32)	-13.74	6.31	(-26.10, -1.37)	0.1527
														-

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-004-teae-sub-anl-head-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:00) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Headache - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	1 (2.3%)	89	10 (11.2%)	5.44	1.07	(0.67, 43.96)	4.94	1.03	(0.65, 37.40)	-8.96	4.03	(-16.87, -1.06)	0.0999
Other	9	0 (0.0%)	13	1 (7.7%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-7.69	7.39	(-22.18, 6.79)	1.0000
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	33.33	27.22	(-20.01, 86.68)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	0 (0.0%)	102	11 (10.8%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-10.78	3.07	(-16.80, -4.76)	0.0164
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-004-teae-sub-anl-head-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:00) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.6.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Headache - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	1 (3.8%)	48	4 (8.3%)	2.27	1.15	(0.24, 21.47)	2.17	1.09	(0.26, 18.39)	-4.49	5.49	(-15.25, 6.27)	0.6510
≥ Baseline Median	26	0 (0.0%)	49	7 (14.3%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-14.29	5.00	(-24.08, -4.49)	0.0883
														-
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	0 (0.0%)	19	3 (15.8%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-15.79	8.37	(-32.19, 0.61)	0.5396
Moderate	35	0 (0.0%)	63	6 (9.5%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-9.52	3.70	(-16.77, -2.28)	0.0855
Low	10	1 (10.0%)	21	2 (9.5%)	0.95	1.29	(0.08, 11.87)	0.95	1.16	(0.10, 9.30)	0.48	11.45	(-21.96, 22.91)	1.0000
														-

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-006-004-teae-sub-anl-head-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:00) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.1. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	4 (16.0%)	48	22 (45.8%)	4.44	0.62	(1.32, 14.91)	2.86	0.48	(1.11, 7.40)	-29.83	10.27	(-49.96, -9.70)	0.0193
≥ 14 years	28	15 (53.6%)	56	17 (30.4%)	0.38	0.48	(0.15, 0.96)	0.57	0.27	(0.34, 0.96)	23.21	11.25	(1.16, 45.27)	0.0563
														0.0018
Gender														
Male	26	11 (42.3%)	43	13 (30.2%)	0.59	0.52	(0.21, 1.63)	0.71	0.33	(0.38, 1.35)	12.08	11.96	(-11.36, 35.51)	0.4344
Female	27	8 (29.6%)	61	26 (42.6%)	1.76	0.49	(0.67, 4.65)	1.44	0.33	(0.75, 2.76)	-12.99	10.83	(-34.22, 8.24)	0.3430
														0.1655
Region														
North America	10	3 (30.0%)	12	3 (25.0%)	0.78	0.96	(0.12, 5.10)	0.83	0.70	(0.21, 3.26)	5.00	19.14	(-32.51, 42.51)	1.0000
Europe	35	13 (37.1%)	68	30 (44.1%)	1.34	0.43	(0.58, 3.08)	1.19	0.26	(0.72, 1.97)	-6.97	10.15	(-26.86, 12.91)	0.5334
Other	8	3 (37.5%)	24	6 (25.0%)	0.56	0.87	(0.10, 3.05)	0.67	0.58	(0.22, 2.07)	12.50	19.26	(-25.26, 50.26)	0.6545
														0.6383

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-001-teae-sub-anl-infect-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:04) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.1. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	5 (31.3%)	33	11 (33.3%)	1.10	0.65	(0.31, 3.96)	1.07	0.45	(0.45, 2.55)	-2.08	14.20	(-29.91, 25.75)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	14 (37.8%)	71	28 (39.4%)	1.07	0.42	(0.47, 2.42)	1.04	0.26	(0.63, 1.72)	-1.60	9.86	(-20.92, 17.73)	1.0000
														1.0000
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	10 (40.0%)	52	19 (36.5%)	0.86	0.50	(0.32, 2.30)	0.91	0.31	(0.50, 1.66)	3.46	11.86	(-19.78, 26.70)	0.8054
≥ Baseline Median	28	9 (32.1%)	52	20 (38.5%)	1.32	0.49	(0.50, 3.48)	1.20	0.33	(0.63, 2.27)	-6.32	11.11	(-28.09, 15.45)	0.6324
														0.7253

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-001-teae-sub-anl-infect-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:04) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.1. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	16 (36.4%)	89	37 (41.6%)	1.25	0.38	(0.59, 2.62)	1.14	0.24	(0.72, 1.81)	-5.21	8.94	(-22.73, 12.31)	0.5792
Other	9	3 (33.3%)	13	2 (15.4%)	0.36	1.04	(0.05, 2.82)	0.46	0.80	(0.10, 2.23)	17.95	18.63	(-18.56, 54.46)	0.6090
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	33.33	27.22	(-20.01, 86.68)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	18 (36.0%)	102	39 (38.2%)	1.10	0.36	(0.55, 2.22)	1.06	0.23	(0.68, 1.66)	-2.24	8.32	(-18.54, 14.07)	0.8594
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-001-teae-sub-anl-infect-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:04) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.1. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	12 (46.2%)	48	18 (37.5%)	0.70	0.49	(0.27, 1.84)	0.81	0.28	(0.47, 1.41)	8.65	12.02	(-14.90, 32.21)	0.6204
≥ Baseline Median	26	7 (26.9%)	49	20 (40.8%)	1.87	0.53	(0.66, 5.28)	1.52	0.37	(0.74, 3.11)	-13.89	11.18	(-35.80, 8.02)	0.3138
														0.2836
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	2 (28.6%)	19	10 (52.6%)	2.78	0.95	(0.43, 18.04)	1.84	0.64	(0.53, 6.41)	-24.06	20.56	(-64.36, 16.24)	0.3913
Moderate	35	15 (42.9%)	63	21 (33.3%)	0.67	0.43	(0.28, 1.56)	0.78	0.26	(0.46, 1.31)	9.52	10.26	(-10.58, 29.63)	0.3868
Low	10	2 (20.0%)	21	8 (38.1%)	2.46	0.91	(0.41, 14.63)	1.90	0.69	(0.49, 7.38)	-18.10	16.50	(-50.44, 14.25)	0.4285
														0.2894

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-001-teae-sub-anl-infect-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:04) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.2. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Gastrointestinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	1 (4.0%)	48	7 (14.6%)	4.10	1.10	(0.47, 35.35)	3.65	1.04	(0.47, 28.00)	-10.58	6.43	(-23.18, 2.01)	0.2500
≥ 14 years	28	6 (21.4%)	56	6 (10.7%)	0.44	0.63	(0.13, 1.52)	0.50	0.53	(0.18, 1.41)	10.71	8.79	(-6.51, 27.94)	0.2021
														0.1261
Gender														
Male	26	3 (11.5%)	43	2 (4.7%)	0.37	0.95	(0.06, 2.40)	0.40	0.88	(0.07, 2.25)	6.89	7.04	(-6.91, 20.69)	0.3576
Female	27	4 (14.8%)	61	11 (18.0%)	1.27	0.64	(0.36, 4.40)	1.22	0.54	(0.43, 3.48)	-3.22	8.42	(-19.73, 13.29)	1.0000
														0.5759
Region														
North America	10	0 (0.0%)	12	1 (8.3%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-8.33	7.98	(-23.97, 7.30)	1.0000
Europe	35	6 (17.1%)	68	11 (16.2%)	0.93	0.56	(0.31, 2.78)	0.94	0.46	(0.38, 2.34)	0.97	7.78	(-14.28, 16.21)	1.0000
Other	8	1 (12.5%)	24	1 (4.2%)	0.30	1.48	(0.02, 5.52)	0.33	1.35	(0.02, 4.74)	8.33	12.38	(-15.94, 32.60)	0.4435
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-002-teae-sub-anl-gast-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:08) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.2. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Gastrointestinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	2 (12.5%)	33	2 (6.1%)	0.45	1.05	(0.06, 3.54)	0.48	0.95	(0.08, 3.14)	6.44	9.25	(-11.70, 24.57)	0.5880
≥ 160 mg/dL	37	5 (13.5%)	71	11 (15.5%)	1.17	0.58	(0.37, 3.67)	1.15	0.50	(0.43, 3.05)	-1.98	7.07	(-15.84, 11.88)	1.0000
														0.5585
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	4 (16.0%)	52	4 (7.7%)	0.44	0.75	(0.10, 1.92)	0.48	0.66	(0.13, 1.77)	8.31	8.21	(-7.78, 24.40)	0.4257
≥ Baseline Median	28	3 (10.7%)	52	9 (17.3%)	1.74	0.71	(0.43, 7.05)	1.62	0.62	(0.48, 5.49)	-6.59	7.85	(-21.99, 8.80)	0.5260
														0.3078

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-002-teae-sub-anl-gast-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:08) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.2. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Gastrointestinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	6 (13.6%)	89	12 (13.5%)	0.99	0.54	(0.34, 2.83)	0.99	0.46	(0.40, 2.46)	0.15	6.31	(-12.22, 12.53)	1.0000
Other	9	1 (11.1%)	13	1 (7.7%)	0.67	1.49	(0.04, 12.27)	0.69	1.35	(0.05, 9.68)	3.42	12.82	(-21.71, 28.55)	1.0000
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	33.33	27.22	(-20.01, 86.68)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	6 (12.0%)	102	13 (12.7%)	1.07	0.53	(0.38, 3.01)	1.06	0.46	(0.43, 2.63)	-0.75	5.66	(-11.84, 10.35)	1.0000
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-002-teae-sub-anl-gast-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:08) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.2. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Gastrointestinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	5 (19.2%)	48	6 (12.5%)	0.60	0.66	(0.16, 2.20)	0.65	0.55	(0.22, 1.93)	6.73	9.08	(-11.07, 24.54)	0.5019
≥ Baseline Median	26	2 (7.7%)	49	6 (12.2%)	1.67	0.86	(0.31, 8.95)	1.59	0.78	(0.35, 7.34)	-4.55	7.02	(-18.31, 9.20)	0.7061
														0.6068
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	1 (14.3%)	19	2 (10.5%)	0.71	1.31	(0.05, 9.27)	0.74	1.14	(0.08, 6.91)	3.76	14.98	(-25.61, 33.13)	1.0000
Moderate	35	3 (8.6%)	63	8 (12.7%)	1.55	0.71	(0.38, 6.27)	1.48	0.64	(0.42, 5.23)	-4.13	6.32	(-16.52, 8.27)	0.7415
Low	10	3 (30.0%)	21	3 (14.3%)	0.39	0.93	(0.06, 2.41)	0.48	0.72	(0.12, 1.95)	15.71	16.38	(-16.39, 47.82)	0.3578
														0.5109

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-002-teae-sub-anl-gast-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:08) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	1 (4.0%)	48	7 (14.6%)	4.10	1.10	(0.47, 35.35)	3.65	1.04	(0.47, 28.00)	-10.58	6.43	(-23.18, 2.01)	0.2500
≥ 14 years	28	2 (7.1%)	56	6 (10.7%)	1.56	0.85	(0.29, 8.28)	1.50	0.78	(0.32, 6.96)	-3.57	6.39	(-16.09, 8.94)	0.7130
														0.5792
Gender														
Male	26	1 (3.8%)	43	5 (11.6%)	3.29	1.13	(0.36, 29.85)	3.02	1.07	(0.37, 24.47)	-7.78	6.17	(-19.88, 4.32)	0.3978
Female	27	2 (7.4%)	61	8 (13.1%)	1.89	0.83	(0.37, 9.54)	1.77	0.76	(0.40, 7.79)	-5.71	6.64	(-18.72, 7.31)	0.7173
														1.0000
Region														
North America	10	1 (10.0%)	12	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	10.00	9.49	(-8.59, 28.59)	0.4545
Europe	35	2 (5.7%)	68	9 (13.2%)	2.52	0.81	(0.51, 12.35)	2.32	0.75	(0.53, 10.14)	-7.52	5.68	(-18.66, 3.61)	0.3248
Other	8	0 (0.0%)	24	4 (16.7%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-16.67	7.61	(-31.58, -1.76)	0.5497
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-003-teae-sub-anl-resp-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:11) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	2 (12.5%)	33	3 (9.1%)	0.70	0.97	(0.10, 4.67)	0.73	0.86	(0.13, 3.93)	3.41	9.66	(-15.53, 22.35)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	1 (2.7%)	71	10 (14.1%)	5.90	1.07	(0.73, 48.03)	5.21	1.03	(0.69, 39.16)	-11.38	4.91	(-21.01, -1.75)	0.0933
														0.1865
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	2 (8.0%)	52	5 (9.6%)	1.22	0.87	(0.22, 6.79)	1.20	0.80	(0.25, 5.77)	-1.62	6.79	(-14.93, 11.70)	1.0000
≥ Baseline Median	28	1 (3.6%)	52	8 (15.4%)	4.91	1.09	(0.58, 41.45)	4.31	1.03	(0.57, 32.72)	-11.81	6.11	(-23.79, 0.16)	0.1501
														0.5178

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-003-teae-sub-anl-resp-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:11) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	2 (4.5%)	89	13 (14.6%)	3.59	0.78	(0.77, 16.68)	3.21	0.74	(0.76, 13.62)	-10.06	4.89	(-19.64, -0.48)	0.1426
Other	9	1 (11.1%)	13	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	11.11	10.48	(-9.42, 31.64)	0.4091
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	3 (6.0%)	102	13 (12.7%)	2.29	0.67	(0.62, 8.43)	2.12	0.62	(0.63, 7.12)	-6.75	4.71	(-15.98, 2.49)	0.2668
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-003-teae-sub-anl-resp-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:11) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.3. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	1 (3.8%)	48	5 (10.4%)	2.91	1.12	(0.32, 26.31)	2.71	1.07	(0.33, 21.97)	-6.57	5.80	(-17.94, 4.80)	0.4159
≥ Baseline Median	26	1 (3.8%)	49	6 (12.2%)	3.49	1.11	(0.40, 30.66)	3.18	1.05	(0.40, 25.05)	-8.40	6.01	(-20.18, 3.39)	0.4102
														1.0000
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	1 (14.3%)	19	1 (5.3%)	0.33	1.49	(0.02, 6.19)	0.37	1.34	(0.03, 5.13)	9.02	14.18	(-18.78, 36.82)	0.4738
Moderate	35	2 (5.7%)	63	10 (15.9%)	3.11	0.81	(0.64, 15.10)	2.78	0.75	(0.64, 11.97)	-10.16	6.05	(-22.01, 1.70)	0.2028
Low	10	0 (0.0%)	21	2 (9.5%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-9.52	6.41	(-22.08, 3.03)	1.0000
														-

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-003-teae-sub-anl-resp-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:11) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of General Disorders and Administration Site Conditions - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	2 (8.0%)	48	8 (16.7%)	2.30	0.83	(0.45, 11.76)	2.08	0.75	(0.48, 9.08)	-8.67	7.64	(-23.64, 6.31)	0.4776
≥ 14 years	28	5 (17.9%)	56	4 (7.1%)	0.35	0.72	(0.09, 1.44)	0.40	0.63	(0.12, 1.37)	10.71	8.01	(-4.99, 26.42)	0.1524
														0.1366
Gender														
Male	26	3 (11.5%)	43	5 (11.6%)	1.01	0.78	(0.22, 4.62)	1.01	0.69	(0.26, 3.87)	-0.09	7.95	(-15.67, 15.49)	1.0000
Female	27	4 (14.8%)	61	7 (11.5%)	0.75	0.67	(0.20, 2.80)	0.77	0.58	(0.25, 2.43)	3.34	7.96	(-12.27, 18.94)	0.7309
														1.0000
Region														
North America	10	2 (20.0%)	12	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	20.00	12.65	(-4.79, 44.79)	0.1948
Europe	35	5 (14.3%)	68	9 (13.2%)	0.92	0.60	(0.28, 2.97)	0.93	0.52	(0.34, 2.55)	1.05	7.20	(-13.07, 15.17)	1.0000
Other	8	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-12.50	6.75	(-25.73, 0.73)	0.5548
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-004-teae-sub-anl-gen-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:14) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of General Disorders and Administration Site Conditions - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	2 (12.5%)	33	4 (12.1%)	0.97	0.93	(0.16, 5.92)	0.97	0.81	(0.20, 4.75)	0.38	10.03	(-19.28, 20.04)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	5 (13.5%)	71	8 (11.3%)	0.81	0.61	(0.25, 2.69)	0.83	0.53	(0.29, 2.37)	2.25	6.76	(-11.00, 15.49)	0.7612
														1.0000
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	3 (12.0%)	52	7 (13.5%)	1.14	0.74	(0.27, 4.84)	1.12	0.65	(0.32, 3.98)	-1.46	8.04	(-17.22, 14.30)	1.0000
≥ Baseline Median	28	4 (14.3%)	52	5 (9.6%)	0.64	0.72	(0.16, 2.60)	0.67	0.63	(0.20, 2.31)	4.67	7.77	(-10.57, 19.91)	0.7124
														0.6450

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-004-teae-sub-anl-gen-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:14) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of General Disorders and Administration Site Conditions - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	6 (13.6%)	89	12 (13.5%)	0.99	0.54	(0.34, 2.83)	0.99	0.46	(0.40, 2.46)	0.15	6.31	(-12.22, 12.53)	1.0000
Other	9	1 (11.1%)	13	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	11.11	10.48	(-9.42, 31.64)	0.4091
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	33.33	27.22	(-20.01, 86.68)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	6 (12.0%)	102	12 (11.8%)	0.98	0.53	(0.34, 2.78)	0.98	0.47	(0.39, 2.46)	0.24	5.59	(-10.73, 11.20)	1.0000
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-004-teae-sub-anl-gen-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:14) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.4. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of General Disorders and Administration Site Conditions - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	4 (15.4%)	48	7 (14.6%)	0.94	0.68	(0.25, 3.56)	0.95	0.58	(0.31, 2.94)	0.80	8.72	(-16.29, 17.89)	1.0000
≥ Baseline Median	26	3 (11.5%)	49	5 (10.2%)	0.87	0.77	(0.19, 3.97)	0.88	0.69	(0.23, 3.41)	1.33	7.61	(-13.59, 16.26)	1.0000
														1.0000
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	1 (14.3%)	19	1 (5.3%)	0.33	1.49	(0.02, 6.19)	0.37	1.34	(0.03, 5.13)	9.02	14.18	(-18.78, 36.82)	0.4738
Moderate	35	5 (14.3%)	63	9 (14.3%)	1.00	0.60	(0.31, 3.26)	1.00	0.52	(0.36, 2.75)	0.00	7.38	(-14.46, 14.46)	1.0000
Low	10	1 (10.0%)	21	2 (9.5%)	0.95	1.29	(0.08, 11.87)	0.95	1.16	(0.10, 9.30)	0.48	11.45	(-21.96, 22.91)	1.0000
														0.7557

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-004-teae-sub-anl-gen-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:14) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.5. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nervous System Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	0 (0.0%)	48	6 (12.5%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-12.50	4.77	(-21.86, -3.14)	0.0881
≥ 14 years	28	2 (7.1%)	56	6 (10.7%)	1.56	0.85	(0.29, 8.28)	1.50	0.78	(0.32, 6.96)	-3.57	6.39	(-16.09, 8.94)	0.7130
														-
Gender														
Male	26	1 (3.8%)	43	3 (7.0%)	1.88	1.18	(0.18, 19.04)	1.81	1.13	(0.20, 16.54)	-3.13	5.41	(-13.74, 7.48)	1.0000
Female	27	1 (3.7%)	61	9 (14.8%)	4.50	1.08	(0.54, 37.45)	3.98	1.03	(0.53, 29.90)	-11.05	5.82	(-22.45, 0.35)	0.1660
														1.0000
Region														
North America	10	0 (0.0%)	12	1 (8.3%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-8.33	7.98	(-23.97, 7.30)	1.0000
Europe	35	1 (2.9%)	68	11 (16.2%)	6.56	1.07	(0.81, 53.09)	5.66	1.02	(0.76, 42.09)	-13.32	5.28	(-23.67, -2.97)	0.0550
Other	8	1 (12.5%)	24	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	12.50	11.69	(-10.42, 35.42)	0.2500
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-005-teae-sub-anl-nerv-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:17) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.5. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nervous System Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-6.06	4.15	(-14.20, 2.08)	1.0000
≥ 160 mg/dL	37	2 (5.4%)	71	10 (14.1%)	2.87	0.80	(0.59, 13.85)	2.61	0.75	(0.60, 11.28)	-8.68	5.56	(-19.57, 2.21)	0.2132
														-
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	1 (4.0%)	52	2 (3.8%)	0.96	1.25	(0.08, 11.12)	0.96	1.20	(0.09, 10.11)	0.15	4.74	(-9.14, 9.44)	1.0000
≥ Baseline Median	28	1 (3.6%)	52	10 (19.2%)	6.43	1.08	(0.78, 53.12)	5.38	1.02	(0.73, 39.93)	-15.66	6.49	(-28.39, -2.93)	0.0861
														0.3371

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-005-teae-sub-anl-nerv-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:17) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.5. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nervous System Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	1 (2.3%)	89	11 (12.4%)	6.06	1.06	(0.76, 48.57)	5.44	1.03	(0.73, 40.79)	-10.09	4.15	(-18.22, -1.95)	0.1032
Other	9	1 (11.1%)	13	1 (7.7%)	0.67	1.49	(0.04, 12.27)	0.69	1.35	(0.05, 9.68)	3.42	12.82	(-21.71, 28.55)	1.0000
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	33.33	27.22	(-20.01, 86.68)	1.0000
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	1 (2.0%)	102	12 (11.8%)	6.53	1.06	(0.82, 51.75)	5.88	1.03	(0.79, 43.98)	-9.76	3.75	(-17.12, -2.41)	0.0613
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-005-teae-sub-anl-nerv-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:17) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.5. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Nervous System Disorders - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	1 (3.8%)	48	5 (10.4%)	2.91	1.12	(0.32, 26.31)	2.71	1.07	(0.33, 21.97)	-6.57	5.80	(-17.94, 4.80)	0.4159
≥ Baseline Median	26	1 (3.8%)	49	7 (14.3%)	4.17	1.10	(0.48, 35.88)	3.71	1.04	(0.48, 28.58)	-10.44	6.26	(-22.71, 1.83)	0.2490
														1.0000
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	0 (0.0%)	19	4 (21.1%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-21.05	9.35	(-39.38, -2.72)	0.5463
Moderate	35	1 (2.9%)	63	6 (9.5%)	3.58	1.10	(0.41, 31.01)	3.33	1.06	(0.42, 26.58)	-6.67	4.65	(-15.78, 2.44)	0.4159
Low	10	1 (10.0%)	21	2 (9.5%)	0.95	1.29	(0.08, 11.87)	0.95	1.16	(0.10, 9.30)	0.48	11.45	(-21.96, 22.91)	1.0000
														-

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-005-teae-sub-anl-nerv-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:17) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.6. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Injury, Poisoning and Procedural Complications - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Age														
< 14 years	25	1 (4.0%)	48	3 (6.3%)	1.60	1.18	(0.16, 16.23)	1.56	1.13	(0.17, 14.26)	-2.25	5.25	(-12.54, 8.04)	1.0000
≥ 14 years	28	5 (17.9%)	56	3 (5.4%)	0.26	0.77	(0.06, 1.18)	0.30	0.69	(0.08, 1.17)	12.50	7.84	(-2.86, 27.86)	0.1100
														0.2692
Gender														
Male	26	3 (11.5%)	43	3 (7.0%)	0.58	0.86	(0.11, 3.09)	0.60	0.78	(0.13, 2.78)	4.56	7.37	(-9.89, 19.01)	0.6654
Female	27	3 (11.1%)	61	3 (4.9%)	0.41	0.85	(0.08, 2.20)	0.44	0.78	(0.10, 2.05)	6.19	6.65	(-6.84, 19.23)	0.3656
														1.0000
Region														
North America	10	3 (30.0%)	12	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	30.00	14.49	(1.60, 58.40)	0.0779
Europe	35	3 (8.6%)	68	5 (7.4%)	0.85	0.76	(0.19, 3.77)	0.86	0.70	(0.22, 3.38)	1.22	5.69	(-9.94, 12.38)	1.0000
Other	8	0 (0.0%)	24	1 (4.2%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-4.17	4.08	(-12.16, 3.83)	1.0000
														-

Page 1 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-006-teae-sub-anl-inju-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:20) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.6. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Injury, Poisoning and Procedural Complications - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Screening LDL-C														
< 160 mg/dL	16	2 (12.5%)	33	2 (6.1%)	0.45	1.05	(0.06, 3.54)	0.48	0.95	(0.08, 3.14)	6.44	9.25	(-11.70, 24.57)	0.5880
≥ 160 mg/dL	37	4 (10.8%)	71	4 (5.6%)	0.49	0.74	(0.12, 2.09)	0.52	0.68	(0.14, 1.97)	5.18	5.79	(-6.18, 16.53)	0.4417
														1.0000
Baseline LDL-C														
< Baseline Median	25	2 (8.0%)	52	2 (3.8%)	0.46	1.03	(0.06, 3.47)	0.48	0.97	(0.07, 3.22)	4.15	6.05	(-7.70, 16.00)	0.5917
≥ Baseline Median	28	4 (14.3%)	52	4 (7.7%)	0.50	0.75	(0.12, 2.17)	0.54	0.67	(0.15, 1.99)	6.59	7.58	(-8.25, 21.44)	0.4408
														1.0000

Page 2 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-006-teae-sub-anl-inju-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:20) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.6. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Injury, Poisoning and Procedural Complications - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
Race														
Black	0	0 (-%)	2	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
White	44	6 (13.6%)	89	5 (5.6%)	0.38	0.64	(0.11, 1.31)	0.41	0.58	(0.13, 1.28)	8.02	5.72	(-3.19, 19.23)	0.1776
Other	9	0 (0.0%)	13	1 (7.7%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-7.69	7.39	(-22.18, 6.79)	1.0000
														-
Glucose tolerance status														
Type 2 diabetes mellitus	0	0 (-%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Metabolic syndrome	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	-
Neither Type 2 diabetes nor metabolic syndrome	50	6 (12.0%)	102	6 (5.9%)	0.46	0.61	(0.14, 1.50)	0.49	0.55	(0.17, 1.44)	6.12	5.15	(-3.98, 16.22)	0.2102
														-

Page 3 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-006-teae-sub-anl-inju-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:20) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl

Table amnog123-6.7.6. Subgroup Analysis of Treatment-emergent Adverse Events of Injury, Poisoning and Procedural Complications - Study 20120123 (Full Analysis Set - Actual Treatment)

					EvoMab 420 mg QM vs. Placebo QM									
	Placebo QM		EvoMab 420 mg QM		Odds Ratio			Risk Ratio			Absolute Risk Reduction (%)			
Subgroup	N	Incidence n (%)	N	Incidence n (%)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	Pt Est	SE	(95% CI)	p-value[a]
PCSK9														
< Baseline Median	26	3 (11.5%)	48	2 (4.2%)	0.33	0.95	(0.05, 2.14)	0.36	0.88	(0.06, 2.03)	7.37	6.90	(-6.15, 20.89)	0.3370
≥ Baseline Median	26	3 (11.5%)	49	4 (8.2%)	0.68	0.81	(0.14, 3.31)	0.71	0.72	(0.17, 2.93)	3.38	7.39	(-11.10, 17.85)	0.6878
														1.0000
Lipid modifying background therapy / statin intensity														
High	7	1 (14.3%)	19	1 (5.3%)	0.33	1.49	(0.02, 6.19)	0.37	1.34	(0.03, 5.13)	9.02	14.18	(-18.78, 36.82)	0.4738
Moderate	35	4 (11.4%)	63	5 (7.9%)	0.67	0.71	(0.17, 2.67)	0.69	0.64	(0.20, 2.42)	3.49	6.37	(-8.98, 15.97)	0.7174
Low	10	1 (10.0%)	21	0 (0.0%)	-	-	(-, -)	-	-	(-, -)	10.00	9.49	(-8.59, 28.59)	0.3226
														-

Page 4 of 4

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; CI = confidence interval; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QM = monthly (subcutaneous)
Subgroups of screening LDL-C and age are data-derived.
[a] Based on Fisher's exact test. Interaction p-value is based on Zelen's test

Program: /userdata/stat/amg145/meta/sbla_2020peds/analysis/payer/tables/t-teae-sub-anl-fas.sas
Output: tamnog123-06-007-006-teae-sub-anl-inju-fas.rtf (Date Generated: 29MAR21:07:33:20) Source: a0123f.adsl, a0123f.adae, a0123f.adslbl