

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 4B

*Patienten mit homozygoter familiärer
Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	32
4.2.5.3 Meta-Analysen	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	65
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	65
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	69
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	71

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	72
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	72
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	72
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	72
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	73
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	76
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	79
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	82
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	85
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	86
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	88
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	89
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	102
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.1	Endpunkt „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.2	Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.3.3	Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.4	Endpunkt „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	122
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	124
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	124
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	125
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	130
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	132
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	132

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	132
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	132
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	133
4.6 Referenzliste.....	135
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	143
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	151
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	154
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	155
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	302
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	315

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-OLE – Patientenpopulation b1)	17
Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von randomisierten kontrollierten bzw. nicht randomisierten klinischen Studien zu Evolocumab.....	22
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	70
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	71
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	73
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	74
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	77
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	77
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	90
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	93
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)	94
Tabelle 4-35: Charakterisierung der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)...	96
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Statindosierung innerhalb der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)	97
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Statinintensität innerhalb der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)	97
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Exposition gegenüber der Studienmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)...	98
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	103
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	105
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	108
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	109
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „Neurokognitive Funktion“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion anhand des Cogstate Battery Tests“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	112
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	116
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Hypersensitivität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1). 117	117
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Reaktion an der Injektionsstelle“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	118
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Neurokognitive Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	118
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „UE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	119

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1).....	120
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „SUE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1). 121	
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-OLE – Patientenpopulation b1)	126
Tabelle 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	131
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik (TREND) für einarmige Studie HAUSER-OLE.....	302
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAUSER-OLE.....	316

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1) und b2)	58
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1) und b2)	84
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 80 für Patienten im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH – Patientenpopulation b1).....	109
Abbildung 4: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HAUSER-OLE	313
Abbildung 5: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HAUSER-OLE (Fortsetzung)	314

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
AMD	Automatischer Minidosierer
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ApoA1	Apolipoprotein A1
ApoB	Apolipoprotein B
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
CRP	C-reaktives Protein
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
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology

Abkürzung	Bedeutung
EOS	Ende der Studie (End Of Study)
FAS	Full-Analysis-Set
FSH	follikelstimulierendes Hormon (Follicle-Stimulating Hormone)
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
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LH	luteinisierendes Hormon (Luteinizing Hormone)
LLT	Lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
msek	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Auswertung
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
OLE	Open Label Extension
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

Abkürzung	Bedeutung
PIP	Paediatric investigation plan
PT	Preferred Term
q. m.	Monatlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
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
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßigen 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) B umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer familiären homozygoten Hypercholesterinämie (HoFH), bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Patientenpopulation b1) bzw. bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientenpopulation b2).

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt für die Patientenpopulation b1) auf Basis der einarmigen, multizentrischen Phase IIIb Zulassungsstudie HAUSER-OLE.

Für die Patientenpopulation b2) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (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 einer 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 / Studienergebnisdatabanken (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. Da für die vorliegende Fragestellung keine RCT identifiziert werden konnte, erfolgte zudem eine systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen in den zuvor angeführten Datenbanken. 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 einarmigen Phase IIIb Zulassungsstudie HAUSER-OLE wurde keine weitere Studie für die Patientenpopulation b1) identifiziert.

Für die Patientenpopulation b2), Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 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-OLE wurden anhand der Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs Statement (TREND-Statement) dargestellt (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial wurde in einem ersten Schritt auf Studienebene sowie in einem zweiten Schritt auf Endpunktebene gemäß den Vorgaben für nicht randomisierte Studien untersucht (Anhang 4-F).

Die Ergebnisse für die Patientenpopulation b1) auf Basis der Studie HAUSER-OLE wurden analog der Präspezifizierung im Studienprotokoll („Clinical Trial Protocol“, CTP) bzw. im Statistischen Analyseplan („Statistical Analysis Plan“, SAP) dargestellt. Alle Endpunkte

wurden auf Basis des einarmigen Studiendesigns deskriptiv beschrieben. Für die Patientenpopulation b2) liegt keine relevante Studie vor.

Eine Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurde auf Basis der relevanten Patientenpopulation (N = 6) nicht vorgenommen, da das Kriterium von mindestens 10 Patienten je Subgruppe nicht erfüllt wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Patientenpopulation b1)

Die Erweiterung des AWG von Evolocumab in der HoFH für Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren betrifft Patienten, mit bereits im Kindesalter extrem erhöhten Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Werten und damit einem sehr hohen Risiko für frühzeitige, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. 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. Da der LDL-C-Wert die wesentliche Basis für eine Behandlungsentscheidung und einen der wichtigsten kausalen und beeinflussbaren Risikofaktoren darstellt, ist dieser insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit einer HoFH somit von direkter Patientenrelevanz (siehe Modul 3B – Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen zusammengefasst. Die Ergebnisse basieren auf der Zulassungsstudie HAUSER-OLE, in die 163 Patienten im Alter von 11 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) und HoFH eingeschlossen wurden. Es konnten keine Patienten mit HoFH im Alter von 10 Jahren rekrutiert werden (Einschlusskriterium Alter: ≥ 10 bis 17 Jahre). Für die vorliegende Erweiterung des AWG sind somit die insgesamt sechs rekrutierten Patienten mit einer HoFH der Studie HAUSER-OLE von Relevanz. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen den relevanten Datenschnitt vom 08.06.2020 mit einer 80-wöchigen Studiendauer.

Mortalität

In der Studie HAUSER-OLE traten während der Studiendauer von 80 Wochen keine Todesfälle auf, weder gemäß dem Endpunkt „Tod aufgrund jeglicher Ursache“ noch für den Endpunkt „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache“.

Für die Dimension Mortalität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden und somit **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Dimension Morbidität wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Veränderung des LDL-C-Wertes

- Veränderung der neurokognitiven Funktion

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Veränderung der LDL-C-Werte wurde in der Studie HAUSER-OLE zwischen Studienbeginn und den Wochen 12, 48 und Woche 80 gemessen. Die Reduktion des LDL-C-Wertes setzte unter Evolocumab unmittelbar nach der Anwendung ein und blieb über den gesamten Behandlungszeitraum von 80 Wochen stabil (Abbildung 3). In Woche 80 zeigte sich im pädiatrischen Patientenkollektiv mit HoFH eine deutliche Reduktion des LDL-C-Wertes um 19,1 % bzw. eine durchschnittliche absolute Reduktion des LDL-C-Wertes um 117,3 mg/dl (Standardabweichung [„Standard Deviation“, SD]: 52,9 mg/dl).

Der im Rahmen der post-hoc Analyse definierte LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl für FH-Patienten gemäß der European Society of Cardiology / Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (ESC / DGK)-Leitlinie wurde von keinem Studienteilnehmer erreicht. Dies ist maßgeblich auf die nahezu vollkommen fehlende LDL-Rezeptorfunktion bei Vorliegen einer HoFH zurückzuführen, aufgrund welcher bei Patienten mit HoFH bereits ab Geburt sehr hohe LDL-C-Werte von 400 mg/dl bis über 1.000 mg/dl auftreten (10 mmol/l bis > 25 mmol/l) können. Somit kann bei HoFH-Patienten in der Regel selbst bei einer klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes eine Zielwerterreichung nicht erfüllt werden. Folglich ist die absolute und relative Reduktion der LDL-C-Werte als entscheidendes Maß für die Krankheitsprognose einzubeziehen.

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie HAUSER-OLE eine klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Wertes bei Patienten mit einer HoFH, welche konsistent zu den Ergebnissen vorheriger Evolocumab-Studien bei Patienten ≥ 12 Jahre (TESLA- und TAUSSIG-Studie) ist.

Neurokognitive Funktion

Über die Studiendauer der HAUSER-OLE von 80 Wochen zeigte sich keine relevante Veränderung der neurokognitiven Funktion. Die Auswertungen zu den Befunden aus den Untersuchungen ergab insgesamt keine klinisch relevanten Auffälligkeiten.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit Evolocumab führte bei den Studienteilnehmern mit einer HoFH zu einer klinisch relevanten absoluten und prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes, welcher über die Studiendauer von 80 Wochen stabil blieb. 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. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit HoFH, da diese aufgrund der nahezu vollständig fehlenden LDL-Rezeptorfunktion bereits ab Geburt stark erhöhte LDL-C-Werte aufweisen. Aufgrund der klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes liegt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

Sicherheit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Über die Studiendauer von 80 Wochen trat bei 50 % (n = 3/6) der Studienteilnehmer mit HoFH im Alter von 11 Jahren ein UE auf. Bei je einem Studienteilnehmer (16,7 %) wurde ein UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 bzw. ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) berichtet. Es kam zu keinem Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE).

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse („Adverse Event of Special Interest“, AESI) wurden die Ereignisse Hypersensitivität, Reaktion an der Injektionsstelle und neurokognitive Ereignisse betrachtet. Während keine Hypersensitivität beobachtet wurde, trat bei jeweils einem Patienten mindestens ein nicht schweres AESI (CTCAE Grad < 3) einer „Reaktion an der Injektionsstelle“ sowie „Neurokognitive Ereignisse“ auf.

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

Auch bei der Auswertung der UE nach SOC und PT zeigten sich die aufgetretenen Ereignisse bei jeweils einem Patienten.

Gesamtschau Sicherheit

Die Ergebnisse zur Studie HAUSER-OLE 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 Anhaltspunkt für einen höheren Schaden** ergibt.

Subgruppen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen war auf Basis der geringen Fallzahl an eingeschlossenen Studienteilnehmer im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH (sechs Patienten) nicht möglich.

Patientenpopulation b2)

Für die Patientenpopulation b2) (Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 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 b1)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte

aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie HAUSER-OLE.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-OLE – Patientenpopulation b1)

Endpunkt	Studie HAUSER-OLE Evolocumab + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamt mortalität ^a	Ereignisrate: 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Veränderung des LDL-C-Wertes	<u>Prozentuale Veränderung:</u> MW (SD): -19,09 % (9,09 %) <u>Absolute Reduktion des LDL-C-Wertes:</u> MW (SD): -117,30 mg/dl (52,91 mg/dl)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Neurokognitive Funktion	<u>Detection Test</u> MW (SD): 0,13 (0,13) <u>Groton Maze Learning Test</u> MW (SD): 0,14 (0,40) <u>Identification Test</u> MW (SD): 0,09 (0,52) <u>One-card Learning Test</u> MW (SD): 0,85 (0,37)	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit		
UE	Patienten mit Ereignis: 3/6 (50,0 %)	kein zusätzlicher Schaden
Nicht schwere ^b UE ^a	Patienten mit Ereignis: 3/6 (50,0 %)	
Schwere ^b UE ^a	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %)	
SUE	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %)	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	Patienten mit Ereignis: 0/6 (0,0 %)	
AESI – Hypersensitivität („Narrow“ und „Broad“-Definition ^c)	Patienten mit Ereignis: 0/6 (0,0 %)	
AESI – Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“ und „Broad“-Definition ^c)	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %) Es traten keine schweren ^b UE oder SUE auf.	
AESI – Neurokognitive Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %) Es traten keine schweren ^b UE oder SUE auf.	
UE nach SOC und PT	Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil von Evolocumab.	

Endpunkt	Studie HAUSER-OLE Evolocumab + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Auswertungszeitpunkt zu Woche 80. a: Erhoben anhand der UE. b: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert. c: 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); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); MW: Mittelwert; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Für Patientenpopulation b1) zeigen die Ergebnisse der HAUSER-OLE unter Behandlung mit Evolocumab klinisch relevante Effekte hinsichtlich der Morbidität. 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-OLE zeigten sich für die pädiatrische Patientenpopulation keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab. Zusammenfassend lassen sich für Evolocumab folgende Aussagen zum Zusatznutzen ableiten:

- Unter Evolocumab zeigte sich
 - eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 80, um durchschnittlich 117,3 mg/dl bzw. 19,1 %.
 - eine dauerhafte, klinisch relevante Senkung des LDL-C-Wertes über 80 Wochen, die eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos ermöglicht.
 - eine effektive 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.

Auf Basis der Zulassungsstudie HAUSER-OLE ist trotz klinisch relevanter Senkung des LDL-C-Wertes anhand der kleinen Fallzahl von sechs Patienten sowie des nicht-vergleichenden Studiendesigns kein Zusatznutzen ableitbar. In der Gesamtschau gilt der

Zusatznutzen für Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät im Vergleich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät allein im AWG B, Patientenpopulation b1), **als nicht belegt**.

Patientenpopulation b2)

Für die Patientenpopulation b2), Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 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 b1)

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 und 11 Jahren mit einer HoFH, 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?

Im vorliegenden AWG liegt ausschließlich die einarmige, multizentrische, Phase IIIb Zulassungsstudie HAUSER-OLE vor, wodurch keine Bewertung gegenüber der ZVT vorgenommen werden kann. Die Bewertung auf Basis der Studie HAUSER-OLE erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Patientenpopulation b2)

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 und

11 Jahren mit einer HoFH, 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 zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät.

Vergleichstherapie

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

- **Patientenpopulation b1):** Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.
- **Patientenpopulation b2):** 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-OLE ist eine einarmige, multizentrische Studie. Studien höherer Evidenzstufen konnten für die Patientenpopulation b1) nicht identifiziert und herangezogen werden.

Für die Patientenpopulation b2) 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 Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien unter Berücksichtigung der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie -sprache definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-2) durchgeführt.

Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von randomisierten kontrollierten bzw. nicht randomisierten klinischen Studien zu Evolocumab

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation (Indikation)	b1) Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind. b2) Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
2	Intervention	Evolocumab (420 mg s. c. / q. m. oder 420 mg alle zwei Wochen) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	b1) Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-resorptionshemmern und Anionen-austauschern b2) 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) bzw. Nicht randomisierte klinische Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series bzw. Nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series, Survey
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; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; q. m.: Monatlich; s. c.: Subkutan.			

Patientenpopulation

Das AWG umfasst HoFH-Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren:

- **Patientenpopulation b1):** Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;
- **Patientenpopulation b2):** Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 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 HoFH in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die empfohlene Anfangsdosis entspricht 420 mg einmal monatlich (q. m.). Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen [Amgen 2021a].

Vergleichstherapie

Die Berücksichtigung des Einschlusskriteriums „Vergleichstherapie“ erfolgt in Abhängigkeit der durchgeführten Suche sowie des vorliegenden Studientyps (RCT bzw. nicht randomisierte, vergleichende Studie).

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

- **Patientenpopulation b1)** Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.
- **Patientenpopulation b2)** LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Bei der ZVT für die Patientenpopulation b1) 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.

Studiendauer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien mit einer Studiendauer von mindestens 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 [EMA 2012]. Dieses Kriterium wurde in 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 nehmen auch die Fachgesellschaften, u. a. 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 von mindestens 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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien 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 (Abschnitt 4-A1) dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten klinischen Studien 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 CENTRAL. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den drei Datenbanken auf die Intervention Evolocumab sowie zudem mit einschlägigen Suchbegriffen auf das AWG einer HoFH eingegrenzt. Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung sowie ohne RCT-Filter.

Die Suchstrategien sind detailliert in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A4) 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.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT sowie weiteren Untersuchungen waren in den jeweiligen Datenbanken identisch.

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 (Abschnitt 4-B1 und Abschnitt 4-B4) 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 –ergebnissen¹. 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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

(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.

- Evolocumab (Wirkstoff), Repatha® (Handelsname), HAUSER-OLE, 20120124 (relevante Studie), NCT02624869, EUCTR2015-002276-25, ICTRP: NCT02624869 (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 Rechenschritte. 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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 b1)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die einarmige Studie HAUSER-OLE herangezogen. Die Charakteristika der Studie HAUSER-OLE wurden auf Basis des Studienberichts anhand der Anforderungen des TREND-Statement (Items eins bis 22 sowie TREND-Flow-Chart) im Anhang 4-E separat dargestellt.

Patientenpopulation b2)

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 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.

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.

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-OLE werden nachfolgend die demographischen Charakteristika und die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte für die Patientenpopulation b1) beschrieben sowie die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt. Für die vorliegende Fragestellung zur Patientenpopulation b2) wurde keine relevante Studie identifiziert.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der relevanten Patientenpopulation b1) wurden folgende Charakteristika herangezogen:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Ethnische Herkunft

Krankheitsspezifische Charakteristika

- LDL-C-Wert
- Koronare Herzkrankheit (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
- HoFH Diagnose

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.2.3 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 den Wochen 12, 48 und Woche 80 wurde anhand nachfolgender Auswertungen dargestellt:

- Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes
- Anteil an Patienten mit 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. 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

Aufgrund fast vollständig fehlender Aufnahme des LDL-C aus dem Blut weisen Kinder und Jugendliche mit einer HoFH erhöhte bis extrem erhöhte LDL-C-Werte auf [Goldberg 2011, Hopkins 2011]. Infolgedessen ist der LDL-C-Wert die wichtigste 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]. Bereits bei Geburt weisen Patienten mit HoFH etwa sechs- bis 10-fach erhöhte LDL-C-Werte im Vergleich zu Patienten ohne HoFH auf [Koletzko 1996, Cuchel 2014, Alves 2020]. 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]. Häufig liegt vor dem 20. Lebensjahr bei Patienten mit HoFH eine manifeste Atherosklerose vor [Schöb 2018]. Kardiale Ereignisse, bis hin zu tödlichen Herzinfarkten, können teils bereits in der Kindheit auftreten. Werden die Kinder und Jugendlichen nicht behandelt, führt eine HoFH bereits vor dem 20. Lebensjahr zum Tod [Klose 2014, Koletzko 1996, Nordestgaard 2013, Schmidt 2020].

Je niedriger der LDL-C-Wert ist, desto geringer ist das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, da atherosklerotische Prozesse verlangsamt 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 absolute 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 zumindest 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]. Hierbei steht insbesondere die absolute und prozentuale Reduktion der stark erhöhten LDL-C-Werte im Vordergrund, da eine LDL-C-Zielwerterreichung bei den pädiatrischen HoFH-Patienten nur extrem schwer erzielt werden kann [Nordestgaard 2013, Schettler 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 3B – Abschnitt 3.2.1.

Die gravierenden Folgen einer HoFH 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 HoFH von direkter Patientenrelevanz.

Neurokognitive Funktion

In der vorliegenden Studie HAUSER-OLE 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 [Cogstate 2021b, Amgen 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. [Cogstate 2021b, Amgen 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 Tests** („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 [Cogstate 2021d, Amgen 2021b]. 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 [Cogstate 2021d, Amgen 2021b]. 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 [Cogstate 2021e, Amgen 2021b]. 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 [Cogstate 2021e, Amgen 2021b]. 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, Woche 48 und Woche 80 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 der neurokognitiven Veränderungen wurde der Cogstate Battery Test verwendet. Herangezogen wurden Tests, welche typischerweise in dieser Konstellation im pädiatrischen Kollektiv eingesetzt werden [Cogstate 2021a].

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.

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-OLE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 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-OLE 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 $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

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 23.0) 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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand 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 $\geq 0,05$), 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.

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.

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

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie HAUSER-OLE nur eine relevante Studie im AWG, Patientenpopulation b1), vorlag bzw. für Patientenpopulation b2) 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 b1)

In der Studie HAUSER-OLE wurden im Studienbericht keine Sensitivitätsanalysen a priori geplant und auch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen post hoc durchgeführt.

Patientenpopulation b2)

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 b1)

In der Studie HAUSER-OLE wurden im Studienbericht keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Weiterhin sind auf Basis der relevanten Patientenpopulation im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH (sechs Patienten im Alter von 11 Jahren) gemäß den Vorgaben der Modulvorlage in Abschnitt 4.3.1.3.2 („Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale 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.“) keine Subgruppenanalysen durchführbar. Folglich können auch keine Subgruppenanalysen zum Alter, Geschlecht, Region und zur Krankheitsschwere post hoc analysiert und dargestellt werden.

Patientenpopulation b2)

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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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.

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 4-3: 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.
BANTING (NCT02739984)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m.
BEIJERINCK (NCT02833844)	nein	ja	abgeschlossen	<u>Part A:</u> 24 Wochen <u>Part B:</u> 24 Wochen	<u>Part A:</u> 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m. <u>Part B:</u> 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. +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					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.
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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
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 3. Placebo s. c. / q. 2w. + Placebo-Tabletten täglich 4. Placebo s. c. / q. 2w. + Atorvastatin 80 mg
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.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
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.
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.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LAPLACE-2 (NCT01763866)	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. 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.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					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. 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. Standardtherapie
OSLER-2 (NCT01854918)	nein	ja	abgeschlossen	104 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m oder 140 mg s. c. / q. 2w +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Standardtherapie 2. Standardtherapie für 48 Wochen gefolgt von Evolocumab 420 mg s. c. / q. m oder 140 mg s. c. / q. 2w
SLICE-CEA (NCT04539223)	nein	nein ^a	laufend	26 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Standardtherapie
TESLA (NCT01588496)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Part A:</u> 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. <u>Part B:</u> 1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. 2. Placebo s. c. / q. m.
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. 2. Placebo s. c. / q. 2w.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
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
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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
a: Kollaborateur b: 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; q. 2w.: alle zwei 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 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-3 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: 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)
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)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
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)
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)
SLICE-CEA (NCT04539223)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
TESLA (NCT01588496)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
THOMAS-1 (NCT01849497)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)

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

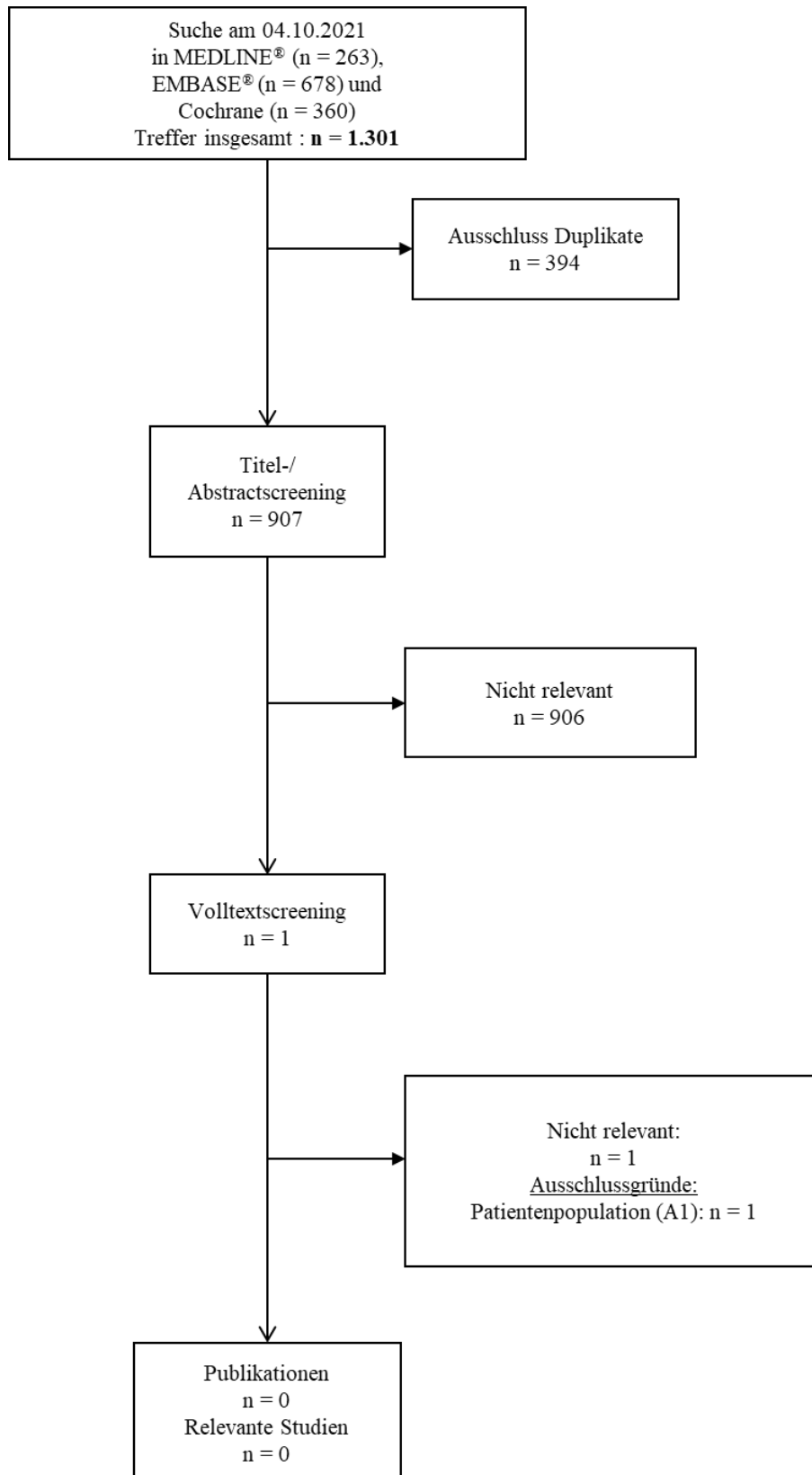


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1) und b2)

Patientenpopulation b1) und b2)

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 906 Treffer als nicht relevant bewertet. Ein Treffer wurde nach Volltextsichtung aufgrund des Ausschlusskriteriums A1 (Patientenpopulation) ausgeschlossen. Über die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte somit keine relevante Volltextpublikation zu einer Studie für die Patientenpopulation b1) und b2) identifiziert werden. Im Folgenden wurde daher eine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

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 4-3) 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 4-5: 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 b1) und b2)				
Es wurde keine relevante RCT im AWG (HoFH-Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren) mit der Intervention Evolocumab identifiziert.				
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 4-5 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 4-5 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 4-3) 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 4-6: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Patientenpopulation b1) und b2)				
Nicht zutreffend, da keine relevante RCT im AWG identifiziert wurde.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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.

4.3.1.1.5 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 4-7: 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])
Patientenpopulation b1) und b2)						
Es wurde keine relevante RCT im AWG (HoFH-Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren) mit der Intervention Evolocumab identifiziert.						
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.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 Verlaufsbeobachtungen 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 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.
- 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 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-19: 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 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
						Nicht zutreffend

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 4-22: 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)
	Nicht zutreffend.

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 4-23: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen,*

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 weiteren Untersuchungen, 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 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GLAGOV OLE (NCT02304484)	nein	ja	abgeschlossen	2 Jahre	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m.
HAUSER-OLE (NCT02624869)	ja	ja	abgeschlossen	80 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. + optimierte lipid-senkende Therapie und fettarme Diät
HEYMANS (NCT02770131)	nein	ja	abgeschlossen	30 Monate	1. Evolocumab (Dosierung gemäß Verschreibung des Arztes innerhalb der Routineversorgung)
MARKOV (NCT03851263)	nein	nein ^a	abgebrochen	36 Monate	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.
RAMAN (NCT03403374)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder 420 mg s. c. / q. 2w. (Lipidapherese-Patienten)
RISER (NCT04573777)	nein	nein ^a	laufend	1,5 Jahre	1. Evolocumab 140 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAUSSIG (NCT01624142)	nein	ja	abgeschlossen	5 Jahre	Evolocumab 420 mg s. c. / q. m oder s. c. / q. 2w.
20140213 (NCT02275156)	nein	ja	abgeschlossen	57 Tage	1. Evolocumab 140 mg s. c. (Einzeldosis)
20140409 (NCT02808403)	nein	ja	laufend	2 Jahre	1. Evolocumab (Dosierung gemäß Verschreibung des Arztes innerhalb der Routine- versorgung)
2020P000437 (NCT04608474)	nein	nein ^a	laufend	12 Monate	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder 140 mg s. c. / q. 2w. 2. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder 140 mg s. c. / q. 2w. + Statin
20177584 (NCT03944577)	nein	nein ^a	laufend	52 Wochen	1. Evolocumab 140 mg s. c. / q. 2w.
54274 (NCT03689946)	nein	nein ^a	laufend	18 Monate	1. Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. oder 140 mg s. c. / q. 2w. + 18F-NaF PET + CCTA (HoFH-Patienten erhalten Evolocumab 420 mg s. c. / q. m.)
20150162 (NCT02906124)	nein	ja	abgebrochen	12 Monate	1. Evolocumab exponiert 2. Evolocumab nicht-exponiert
a: Kollaborateur q. 2w.: alle zwei Wochen; q. m.: Monatlich; s. c.: Subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 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 4-27 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GLAGOV OLE (NCT02304484)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
HEYMANS (NCT02770131)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
MARKOV (NCT03851263)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
RAMAN (NCT03403374)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
RISER (NCT04573777)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
TAUSSIG (NCT01624142)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20140213 (NCT02275156)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20140409 (NCT02808403)	Der Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien (A5 erfüllt)
2020P000437 (NCT04608474)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20177584 (NCT03944577)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
54274 (NCT03689946)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)
20150162 (NCT02906124)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1 erfüllt)

4.3.2.3.1.2 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.

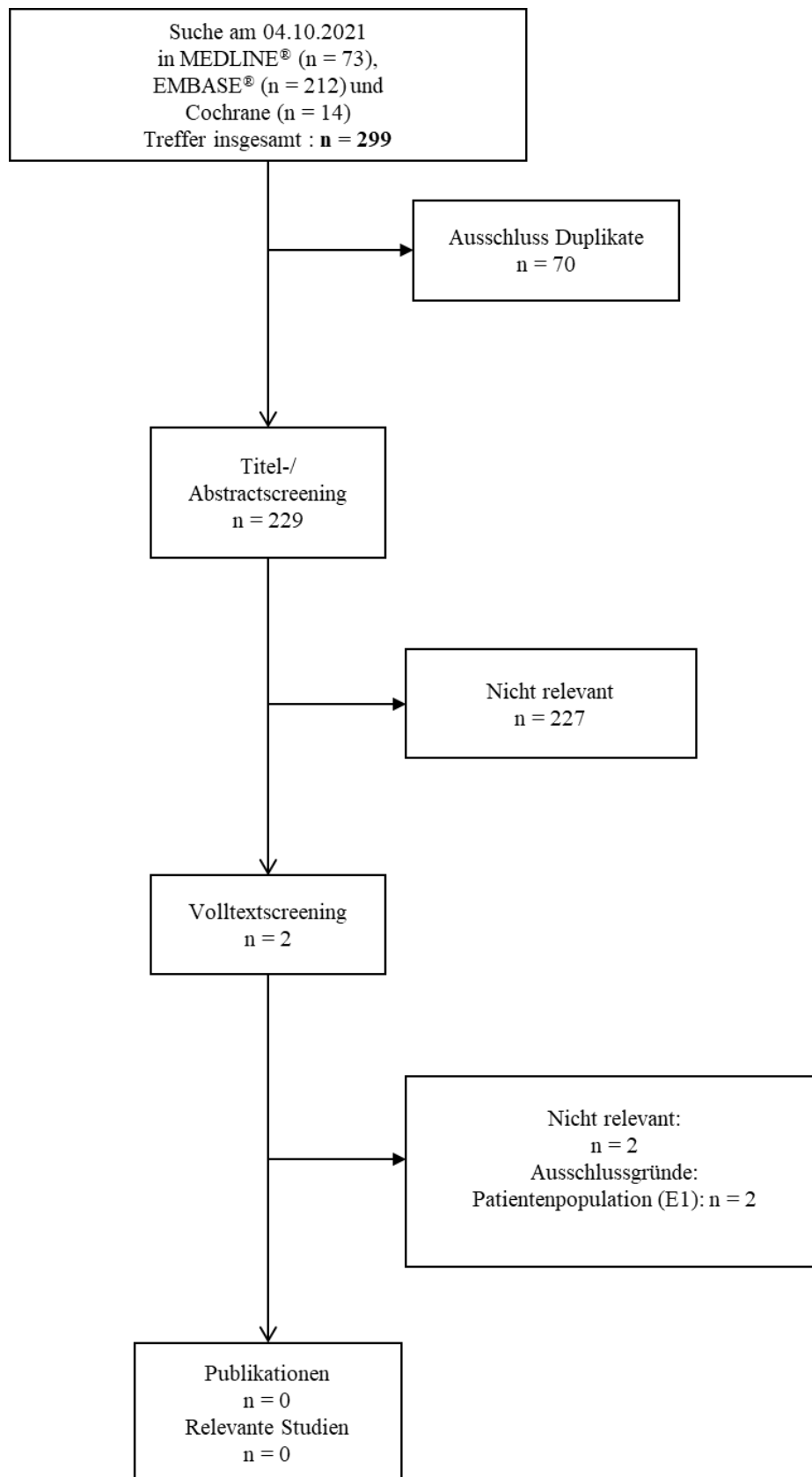


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1) und b2)

Patientenpopulation b1) und b2)

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 299 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 70) wurden 229 Treffer im Titel- und Abstract-Screening gesichtet. Gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 227 Treffer auf Basis des Titels / Abstracts als nicht relevant bewertet. Die verbleibenden zwei Treffer wurden in das Volltextscreening eingeschlossen. Beide Publikationen wurden aufgrund der Patientenpopulation ausgeschlossen. Es konnte keine relevante Publikation je Patientenpopulation b1) und b2) zu einer Studie mit der Intervention Evolocumab im AWG identifiziert werden.

4.3.2.3.1.3 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 4-3) 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 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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 b1)				
HAUSER-OLE	ClinicalTrials.gov: NCT02624869 [ClinicalTrials.gov 2021] EU Clinical Trials Register: 2015-002276-25 [EU Clinical Trials Register 2021] ICTRP Search Portal: NCT02624869 [ICTRP Search Portal 2021]	ja	nein	abgeschlossen
Patientenpopulation b2)				
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 4-29 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 4-29 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

4.3.2.3.1.4 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 4-3) 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 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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 b1)				
HAUSER-OLE	keine	ja	nein	ja
Patientenpopulation b2)				
keine	–	–	–	–
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 4-30 geben den Stand zum 04.10.2021 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen 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])
Einarmige Studien						
Patientenpopulation b1)						
HAUSER-OLE	ja	ja	nein	ja [Amgen 2021b]	ja [ClinicalTrials.gov 2021, ICTRP Search Portal 2021, EU Clinical Trials Register 2021]	nein
Patientenpopulation b2)						
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.						

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.3.2.1 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.

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

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- OLE	Einarmige, offene, multizentrische Phase IIIb Studie	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH oder einer HoFH ^a <u>Bewertungsrelevante Patientenpopulation des Anwendungs- gebietes (AWG B):</u> Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH	Insgesamt wurden 163 Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen: <u>HeFH:</u> Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. (N = 150; FAS) <u>HoFH:</u> Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. (N = 13 bzw. 12 Studien- teilnehmer im FAS ^b) <u>Jeweilige optimierte Hintergrundtherapie:</u> Optimierte lipidsenkende Therapie (LLT) und fettarme Diät	<u>Beendigung der Studie</u> <u>HAUSER-RCT</u> <u>(HeFH-Patienten)</u> <u>oder Screening,</u> <u>Untersuchung der</u> <u>Verträglichkeit der</u> <u>s. c. Injektion,</u> <u>Stabilisierung der</u> <u>LLT</u> <u>(HoFH-Patienten):</u> Maximal innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn. <u>Behandlung:</u> 80-wöchige Behandlung <u>Interimsanalyse:</u> 28 Wochen nach Behandlungsbeginn	Die Studie wurde an insgesamt 46 Studienzentren in 23 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Griechenland, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika. <u>Zeitraum</u> 10.09.2016 – 01.06.2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit: Behandlungsbedingte UE zu Woche 80 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung (in %) zwischen Studienbeginn und Woche 80: ○ LDL-C ○ Nicht-HDL-C ○ ApoB ○ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis ○ ApoB/ApoA1-Verhältnis • Veränderung des LDL-C-Wertes gegenüber des Studienbeginns zu Woche 80 <u>Explorativer Endpunkt:</u> • Cogstate Battery Test

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

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
			<u>Bewertungsrelevante^c Patientenpopulation des AWG B:</u> Evolocumab 420 mg s. c. / q. m. (N = 6; FAS)	<u>Sicherheitsnach- beobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studien- medikation oder der Visite zu Studienende, je nachdem, was später eintritt <u>Datenschnitt der Interimsanalyse:</u> 08.06.2020 <u>Datenbankstand für die Interimsanalyse^d:</u> 29.07.2020 <u>Datenbankstand der finalen Analyse^e:</u> 26.07.2021		
a: Die Patienten mit einer HeFH wurden aus der Studie HAUSER-RCT in die Studie HAUSER-OLE rekrutiert, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patienten mit einer HoFH nahmen zuvor an keiner Evolocumab-Studie teil. b: Das FAS der HoFH-Population umfasst 12 Studienteilnehmer, da ein Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhalten hat. c: Für die Erweiterung des pädiatrischen AWG („Repatha wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.“ [Amgen 2021a]) sind ausschließlich die Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren von Relevanz, da Patienten im Alter ≥ 12 Jahre bereits im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2015-09-15-D-181 bewertet wurden. d: Die Interimsanalyse war für die sechs HoFH-Patienten gleichzeitig die finale Analyse, da alle Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits die Studie abgeschlossen hatten. e: Die finale Analyse nach Studienende liefert für die relevante Patientenpopulation der sechs Patienten im Alter von 11 Jahren keine weiteren Informationen, da diese bereits zur Interimsanalyse die Studiendauer von 80 Wochen abgeschlossen hatten.						

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

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
ApoB: Apolipoprotein B; AWG: Anwendungsgebiet; FAS: Full-Analysis-Set; CTG: Clinicaltrials.gov; HDL-C: High-density Lipoprotein Cholesterin; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: 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, ClinicalTrials.gov 2021]						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie	Evolocumab + LLT	Vorbehandlung und Begleitmedikation
HAUSER-OLE	Evolocumab 420 mg s. c. q. m. (drei Injektionen á 140 mg / ml [1 ml] mittels AI / Pen oder eine Injektion á 420 mg / ml [3,5 ml] mittels automatischem Minidosierer [AMD]) Optimierte Hintergrundtherapie Optimierte lipidsenkende Therapie zusätzlich zur fettarmen Diät	Prä-Behandlungsphase (für HoFH-Patienten) s. c. Placebo-Injektion mittels AI / Pen, um die Verträglichkeit zu testen. - Stabilisierung der lipidsenkenden Therapie (≥ 4 Wochen). Begleitmedikation - Während der gesamten Studie können die Prüfarzte eine Begleitmedikation oder Behandlungen verschreiben, die für eine angemessene Versorgung als notwendig erachtet werden. - Optimierte lipidsenkende Hintergrundtherapie (definiert als Statine, Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscherharze, Nikotinsäure oder Kombinationen dieser) und fettarme Diät. Eine begleitende Lipidapherese war ausschließlich für HoFH-Patienten erlaubt. - Folgende Behandlungen waren während der Studie, einschließlich Screening, nicht erlaubt: - PCSK9-Antikörper oder jede andere investigative Behandlung - Mipomersen oder Lomitapid - Amphetamine, Amphetamin-Derivate und Arzneimittel zur Gewichtsreduktion - Die Einnahme von potenten CYP3A-Inhibitoren wird aufgrund des potentiellen Einflusses auf den Metabolismus mancher Statine nicht empfohlen: - Ketoconazol, Itraconazol, andere antimykotische Azole - Makrolidantibiotika (Erythromycin, Clarithromycin) oder Ketolidantibiotika (Telithromycin) - HIV- oder Hepatitis C-Proteaseinhibitoren - Antidepressiva (Nefazodon) - Grapefruitsaft (> 1 Liter)
AI: Autoinjektor; AMD: Automatischer Minidosierer; CYP: Cytochrom P450; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; Max: Maximum; PCSK9: Proproteinconverting Subtilisin Kexin Typ 9; q. m.: Monatlich; s. c.: Subkutan. Quelle: [Amgen 2021b, Amgen 2020a]		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Patientencharakteristika	Evolocumab + LLT (N = 6)
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	11,0 (0,0)
Median	11,0
Min, Max	11,0, 11,0
Geschlecht – n (%)	
Männlich	5 (83,3)
Weiblich	1 (16,7)
Region – n (%)	
Nordamerika	0 (0,0)
Europa	3 (50,0)
Lateinamerika	0 (0,0)
Asien-Pazifik	3 (50,0)
Ethnische Herkunft – n (%)	
Ureinwohner Nordamerikas oder Alaskas	0 (0,0)
Asiatisch	1 (16,7)
Schwarz (oder Afroamerikaner)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0 (0,0)
Kaukasisch	5 (83,3)
Gemischte Ethnie	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
LDL-C (mg/dl)	
Mittelwert (SD)	482,25 (221,68)
Median	475,00
Min, Max	161,0; 785,0
KHK – n (%)	0 (0,0)
Zerebrovaskuläre oder periphere arterielle Erkrankung – n (%)	0 (0,0)
Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn – n (%)	
Derzeitiges Rauchen	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ II	0 (0,0)
Familiengeschichte einer frühzeitigen KHK	2 (33,3)
Niedriger HDL-C-Wert ^a	4 (66,7)

Patientencharakteristika	Evolocumab + LLT (N = 6)
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)	
Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren für eine KHK zu Studienbeginn – n (%)	2 (33,3)
Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom zu Studienbeginn – n (%)	
Erhöhter Taillenumfang	0 (0,0)
Triglyceride ≥ 150 mg / dl	0 (0,0)
Niedriger HDL-C-Wert ^a	4 (66,7)
Systolischer Blutdruck ≥ 130 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg oder Hypertonie	0 (0,0)
Nüchtern-Glukose-Wert ≥ 100 mg / dl	0 (0,0)
Patienten mit metabolischem Syndrom zu Studienbeginn (drei oder mehr Risikofaktoren) und ohne Diabetes mellitus Typ II – n (%)	0 (0,0)
HoFH Diagnose, n (%)	6 (100,0)
Genetischer monogener Nachweis einer FH-Mutation	
Ja	6 (100,0)
LDL-Rezeptor	6 (100,0)
ApoB	0 (0,0)
PCSK9 Funktionszuwachs	0 (0,0)
Autosomal rezessive Hypercholesterinämie	0 (0,0)
LDL-Rezeptoraktivität bei Homozygotie ^b	
< 5 % (Nullmutation)	2 (33,3)
5–99 % (Fehlmutation)	3 (50,0)
unbekannt	4 (66,7)
nicht zutreffend	0 (0,0)
Zygotie der Mutation	
homozygot	3 (50,0)
heterozygot ^c	3 (50,0)
Genotyp	
homozygot	3 (50,0)
heterozygot	0 (0,0)
komplexe Heterozygotie ^c	3 (50,0)

Patientencharakteristika	Evolocumab + LLT (N = 6)
a: ein niedriger HDL-C-Wert war definiert als HDL-C-Wert < 40 mg/dl. b: Studienteilnehmer können mehrere Mutationen aufweisen. Die Unterkategorien schließen sich nicht gegenseitig aus. c: Bei den betreffenden Patienten liegt eine komplexe Heterozygotie, auch „compound Heterozygotie“ genannt, vor. Bei einer komplexen Heterozygotie sind beide Allele betroffen, wie bei einer klassischen HoFH, allerdings liegen hier auf den Allelen jeweils unterschiedliche Mutationen vor. Klinisch entspricht die komplexe Heterozygotie dem Krankheitsbild einer homozygoten FH, insbesondere auch in der Schwere der Erkrankung und somit der Erhöhung der LDL-C-Werte. Patienten mit einer komplexen Heterozygotie sind somit der HoFH, entsprechend der gestellten Diagnose in der Studie HAUSER-OLE, zuzuordnen. ApoB: Apolipoprotein B; HDL-C: High-density Lipoprotein Cholesterin; HoFH: familiäre homozygote Hypercholesterinämie; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9; SD: Standardabweichung. Quelle: [Amgen 2021c]	

Tabelle 4-35: Charakterisierung der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

	Evolocumab + LLT (N = 6)
Patienten, die lipidregulierende Arzneimittel eingenommen haben – n (%)	6 (100,0)
Statine – n (%)	6 (100,0)
Atorvastatin	5 (83,3)
Rosuvastatin	1 (16,7)
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder) – n (%)	1 (16,7)
Colesevelam	1 (16,7)
Andere Lipidsenker – n (%)	6 (100,0)
Ezetimib	6 (100,0)
LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Quelle: [Amgen 2021c]	

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Statindosierung innerhalb der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Statine – n (%)	Evolocumab + LLT (N = 6)
Atorvastatin 40 mg + Ezetimib	2 (33,3)
Atorvastatin 80 mg + Ezetimib	3 (50,0)
Rosuvastatin 30 mg + Ezetimib	1 (16,7)
LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Quelle: [Amgen 2021c]	

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Statinintensität innerhalb der optimierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Statinintensität gemäß ACC / AHA-Klassifizierung ^a , n (%)	Evolocumab + LLT (N = 6)
Hohe ^b Statinintensität	6 (100,0)
Moderate ^c Statinintensität	0 (0,0)
Geringe ^d Statinintensität	0 (0,0)
Unbekannte ^e Statinintensität	0 (0,0)
a: Die Klassifizierung gemäß ACC / AHA 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 1 bis 4 mg Pitavastatin, jeweils einmal täglich bzw. 40 mg Fluvastatin zweimal täglich. d: Eine niedrige Statinintensität ist definiert als < 10 mg Atorvastatin, < 5 mg Rosuvastatin, < 20 mg Simvastatin, < 40 mg Pravastatin, < 40 mg Lovastatin, < 80 mg Fluvastatin oder < 1 mg Pitavastatin, jeweils einmal täglich bzw. < 40 mg Fluvastatin zweimal 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 2021c]	

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Exposition gegenüber der Studienmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

	Evolocumab + LLT (N = 6)
Expositionsdauer (Monate)^a	
Mittelwert (SD)	16,61 (4,47)
Median	18,43
Min, Max	7,5, 18,5
Dauer der Studienexposition (Monate)^b	
Mittelwert (SD)	16,76 (4,51)
Median	18,61
Min, Max	7,6, 18,7
a: Expositionsdauer (Monate) = [(Datum der letzten Dosis der Studienmedikation + 28 Tage, Datum des Studienendes oder Datum des Datenschnittes) – Studientag 1 + 1] / 365,25 * 12. b: Studienexposition (Monate) = (Datum des Studienendes oder Datum des Datenschnittes – Datum des Studieneinschlusses + 1) / 365,25 * 12. LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (Standard Deviation). Quelle: [Amgen 2021c]	

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-OLE

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase IIIb Studie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer 80-wöchigen Evolocumab-Behandlung zur Senkung des LDL-C-Wertes zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH oder einer HoFH untersucht.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Von den 163 Patienten, die an der Screeningphase teilgenommen haben, wurden insgesamt 150 Patienten mit einer HeFH aus der Studie HAUSER-RCT (Studie 20120123) sowie 13 Patienten mit einer HoFH – ohne vorherige Beteiligung an einer Evolocumab-Studie – rekrutiert. Von den rekrutierten HeFH-Patienten wurden in der Studie HAUSER-RCT 101 Patienten mit Evolocumab bzw. 49 Patienten mit Placebo behandelt. Für die vorliegende Fragestellung waren ausschließlich sechs Patienten mit einer HoFH im Alter von 11 Jahren von Relevanz. Es wurden keine Patienten im Alter von 10 Jahren in die Studie rekrutiert. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in Tabelle 4-34 dargestellt.

Eine Interimsanalyse fand statt, nachdem alle eingeschlossenen Patienten eine Behandlungsdauer mit der Studienmedikation von 28 Wochen aufwiesen oder die Patienten die Studie vorzeitig abbrachen. Die letzte Visite vor dem Datenschnitt am 08. Juni 2020 wurde am 28. Mai 2020 abgeschlossen. Die Interimsanalyse basiert auf einem Datenbankstand vom 29. Juli 2020 und hatte keinen Einfluss auf die weitere Fortsetzung der Studie HAUSER-OLE. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patienten im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH (N = 6) hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bereits die geplante Studiendauer von 80 Wochen abgeschlossen, somit entspricht für diese Population die Interimsanalyse der finalen Analyse. Der finale Datenschnitt (nachdem alle Studienteilnehmer die Studiendauer von 80 Wochen abgeschlossen hatten) vom 01.06.2021 wird im Nutzendossier nicht dargestellt, da keine aktuelleren Daten als zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vorliegen. Durchgeführt wurde die Studie weltweit in 23 Ländern an 46 Studienzentren.

Eingeschlossen wurden weibliche und männliche HeFH-Patienten, die vorher an der Studie HAUSER-RCT (siehe Modul 4A) teilnahmen und kein behandlungsbedingtes SUE aufwiesen. Weiterhin konnten weibliche und männliche Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer diagnostizierten HoFH in die Studie eingeschlossen werden, die eine optimierte LLT gemäß den am Standort des Studienzentrums gültigen Leitlinien erhielten. Die optimierte LLT wurde nach individuellen Einschätzungen des behandelnden Arztes definiert und musste für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabil sein. Zum Zeitpunkt des Screenings war auf Basis patientenindividueller Entscheidungen eine Therapieintensivierung gemäß Einschätzung des Prüfarztes nicht erforderlich. Die Diagnose einer HoFH konnte entweder mittels genetischem Nachweis oder anhand einer klinischen Diagnose auf Basis eines unbehandelten LDL-C-Wertes $> 500 \text{ mg/dl}$ ($13,0 \text{ mmol/l}$) erfolgen. Bei einer klinischen Diagnosestellung mussten die Patienten mit einer HoFH gleichzeitig in der Krankheitsgeschichte ein Xanthom vor dem 10. Lebensjahr aufweisen oder jeweils beide Elternteile an einer HeFH erkrankt sein. Zudem mussten die HoFH-Studienteilnehmer einen Nüchtern-LDL-C-Wert von $\geq 130 \text{ mg/dl}$ ($3,4 \text{ mmol/l}$) und einen Nüchtern-Triglyzerid-Wert von $\leq 400 \text{ mg/dl}$ ($4,5 \text{ mmol/l}$), bestimmt durch ein Zentrallabor, beim Screening aufweisen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden HoFH-Patienten, die unter anderem eine schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [„estimated Glomerular Filtration Rate“, eGFR] $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eine aktive Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung, eine aktive Infektion oder schwere hämatologische, renale,

metabolische, gastrointestinale oder endokrine Dysfunktion, die Einnahme eines Cholesterylester-Transferproteins (CETP) innerhalb der letzten 12 Monate bzw. die Einnahme von Mipomersen oder Lomitapid innerhalb der letzten fünf Monate vor dem LDL-C-Wert Screening aufwiesen. Der Erhalt jeglicher Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Antikörper innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening war ebenfalls nicht erlaubt.

Studienmedikation

Die Studienteilnehmer erhielten einmal pro Monat 420 mg Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie nach Maßgabe des Arztes und fettarmen Diät. Die Studienmedikation wurde in Form einer sterilen und konservierungsmittelfreien Lösung mittels eines vorgefüllten Autoinjektors (AI / Pen) in drei Injektionen á 140 mg/ml oder eines automatischen Minidosierers (AMD) in einer Injektion á 420 mg / 3,5 ml subkutan angewendet. Eine Anwendung der Studienmedikation im Studienzentrum erfolgte an Tag eins, in Woche vier, 12, 24, 36, 48, 60 und letztmalig in Woche 72. Die Patienten hatten zudem die Möglichkeit, zu den Visiten, an denen die Studienmedikation jeweils bereitgestellt wurde, zwischen dem AI / Pen und AMD zu wechseln, sofern die entsprechende Anwendung verfügbar war. 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 HoFH-Studienteilnehmer durften eine Selbstinjektion erst ab Woche vier durchführen. Die Visiten an Tag eins und in Woche 80 sollten ungefähr zur gleichen Tageszeit (acht Uhr) stattfinden, da der gemessene Hormonspiegel tageszeitlichen Schwankungen unterliegen kann.

Neben der Einnahme der Studienmedikation mussten alle Studienteilnehmer eine optimierte LLT und eine fettarme Diät in allen Phasen der Studie beibehalten. Als medikamentöse LLT galt die Behandlung mit Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, Gallensäurebindern, Nikotinsäure oder deren Kombinationen. Patienten mit einer HoFH konnten zusätzlich eine begleitende Lipidapherese erhalten, welche jedoch von keinem Studienteilnehmer in der Studie HAUSER-OLE in Anspruch genommen wurde.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand der aufgetretenen therapiebedingten UE in Woche 80.

Zu den sekundären Studienendpunkten gehörten die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes, nicht-high-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C)-Wertes, Apolipoprotein B (ApoB), Gesamtcholesterin / HDL-C-Verhältnisses und ApoB / Apolipoprotein A1 (ApoA1)-Verhältnisses sowie die Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 80. Weiterhin waren als sekundäre Studienendpunkte die Veränderung von Steroidhormonen (z. B. follikelstimulierendes Hormon [„Follicle-Stimulating Hormone“, FSH], luteinisierendes Hormon [„Luteinizing Hormone“, LH]), abnormalen Muskel- und Leberenzymwerten (z. B. Kreatinkinasen [„Creatine Kinase“, CK], Aspartat-Aminotransferasen [AST]) sowie der karotidalen Intima-Media-Dicke [„carotid

Intima-Media Thickness“, cIMT]) zwischen Studienbeginn und Woche 80 und die Veränderung des Wachstums (Größe und Gewicht) einschließlich der pubertären Entwicklung anhand des Tanner-Stadiums in Woche 24, 48 und 80 definiert.

Zudem fand eine Beurteilung der neurokognitiven Funktion auf Basis des Cogstate Battery Tests je Visite im Rahmen der explorativen Endpunkte statt.

Subgruppenanalysen wurden weder für den primären noch für die sekundären Endpunkte im Studienbericht geplant.

Optimierte lipidsenkende Therapie

Alle Studienteilnehmer im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH erhielten eine optimierte lipidsenkende Therapie nach Maßgabe des Arztes, welche mindestens ein Statin in Kombination mit Ezetimib umfasste. Atorvastatin 80 mg + Ezetimib (50,0 %) stellt dabei die häufigste Kombination dar, gefolgt von Atorvastatin 40 mg + Ezetimib (33,3 %) und Rosuvastatin 30 mg + Ezetimib (16,7 %). Darüber hinaus erhielt ein Studienteilnehmer zusätzlich das Anionenaustauscherharz Colesevelam (16,7 %) (siehe Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36).

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. Alle Studienteilnehmer der Dossier-relevanten Patientenpopulation erhielten eine hohe Statinintensität (siehe Tabelle 4-37).

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-OLE eingesetzten Dosierungen der Statine bestätigt (Tabelle 4-36). 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 2021b, Ratiopharm 2021c, DGK 2019] die individuellen Therapieziele des pädiatrischen Patientenkollektivs im Vordergrund. Gleichzeitig erhielten 33,3 % des Full-Analysis-Set (FAS) 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 im Alter von 10 und 11 Jahren gemäß Zulassung individuell erfolgen muss.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie HAUSER-OLE wurde die Mehrheit der Patienten in Europa (64,2 % bzw. 50,0 % der relevanten Zielpopulation) rekrutiert, 83,3 % (ebenso in der relevanten Zielpopulation) der Patienten waren kaukasisch. Auch die demographischen Eigenschaften der Studienpopulation sind mit der deutschen Gesamtpopulation vergleichbar. Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAUSER-OLE	nein	nein	nein	nein	ja	ja	–

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie HAUSER-OLE handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase IIIb Studie. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

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

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie	Mortalität	Morbidität		QoL	Sicherheit
	Gesamtmortalität	Veränderung des LDL-C-Wertes	Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test)		
HAUSER-OLE	ja	ja	ja	nein	ja
a: Erhoben anhand der Sicherheit über die aufgetretenen Todesfälle. LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; UE: Unerwünschte Ereignisse.					

Auswertungszeitraum

Der Studie HAUSER-OLE liegt mit 80 Wochen eine im Protokoll definierte feste Studiendauer zugrunde. Alle Endpunkte wurden zur Interimsanalyse für die relevante Patientenpopulation im Alter von 10 und 11 Jahren bereits zu Woche 80 ausgewertet, sodass die Interimsanalyse für diese Patientenpopulation der finalen Analyse entspricht.

4.3.2.3.3.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – 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 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
HAUSER-OLE	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. <u>Erhebung</u> Die Erhebung der UE fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Eine Dokumentation dieser erfolgte zu Studienbeginn, in Woche 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und Woche 80 (Visite bei Studienende). <u>Auswertung</u> Die Darstellung der Gesamtmortalität erfolgte deskriptiv anhand des FAS.
FAS: Full-Analysis-Set. Quelle: [Amgen 2021b]	

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.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAUSER-OLE	nein	ja	ja	ja

Bei der Studie HAUSER-OLE handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Bei nicht-kontrollierten Studien ohne Kontrollarm ist generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des FAS, wodurch das Intention-to-treat (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.

Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	Ereignis ^b (%)
Todesfälle	6	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. FAS: Full-Analysis -Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy). Quelle: [Amgen 2021b]		

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

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – 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 4-44: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
HAUSER-OLE	Die Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und den Wochen 12, 48 und Woche 80 wurde anhand nachfolgender Auswertungen dargestellt: • Absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes • Anteil an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl <u>Erhebung</u> Die Erhebung des Nüchtern-LDL-C-Wertes erfolgte bei den Studienteilnehmern bei Screening, zu Studienbeginn, in Woche 12, 48 und Woche 80. 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. <u>Schwellenwert</u> 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]. <u>Auswertung</u> Die Darstellung zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes bzw. zum Anteil an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl erfolgte je Auswertungswoche deskriptiv anhand des FAS.
LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; FAS: Full-Analysis-Set; ESC / DGK (European Society of Cardiology / Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V) Quelle: [Amgen 2021b]	

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.

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAUSER-OLE	nein	ja	ja	ja

Bei der Studie HAUSER-OLE handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Bei nicht kontrollierten Studien ohne Kontrollarm ist generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Bestimmung der LDL-C-Werte erfolgte anhand klar definierter Kriterien mittels 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 beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDL-C-Wertes“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT			
Zeitpunkt	N ^a	Mittelwert (SD) Median [Q1; Q3] in mg/dl	Absolute Veränderung zu Studienbeginn MW (SE) Median [Q1; Q3] in mg/dl	Veränderung (in %) zu Studienbeginn MW (SE) Median [Q1; Q3]
Studienbeginn	6	482,25 (221,68) 475,00 [342,00; 655,50]	-	-
Woche 12	6	389,00 (168,74) 408,00 [260,00; 484,00]	-93,25 (45,60) -86,00 [-171,50; -2,00]	-15,60 (8,16) -12,19 [-26,16; -0,58]
Woche 48	5 ^b	416,20 (227,74) 385,00 [263,00; 517,00]	-94,10 (66,96) -36,00 [-235,00; 6,00]	-14,99 (12,35) -4,59 [-41,27; 3,73]
Woche 80	5 ^b	393,00 (179,60) 412,00 [292,00; 468,00]	-117,30 (52,91) -151,00 [-206,00; -2,00]	-19,09 (9,09) -19,24 [-37,15; -1,24]
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). War der LDL-C-Wert < 40 mg/dl oder der Triglyzerid-Wert > 400 mg/dl, wurde der berechnete LDL-C-Wert durch den ermittelten LDL-C-Wert mittels Ultrazentrifugation derselben Blutprobe, sofern verfügbar, ersetzt. Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. a: Anzahl an Patienten mit einem LDL-C-Wert zur Auswertungswoche. b: Ein Patient hat nach der Visite zu Woche 24 die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen und weist daher zu den Visiten in Woche 48 und 80 keine LDL-C-Werte mehr auf. FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); msek: Millisekunde; MW: Mittelwert; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: [Amgen 2021c]				

Die Behandlung mit Evolocumab führte in allen Auswertungswochen zu einer absoluten sowie auch prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn. In Woche 80 konnte eine deutliche prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes um 19,1 % bzw. eine durchschnittliche absolute Reduktion des LDL-C-Wertes um 117,3 mg/dl (SD: 52,9 mg/dl) im vorliegenden pädiatrischen Patientenkollektiv festgestellt werden.

Die Reduktion des LDL-C-Wertes setzt unter der Behandlung mit Evolocumab unmittelbar nach der Anwendung ein und blieb über den gesamten Behandlungszeitraum von 80 Wochen stabil (siehe Abbildung 3).

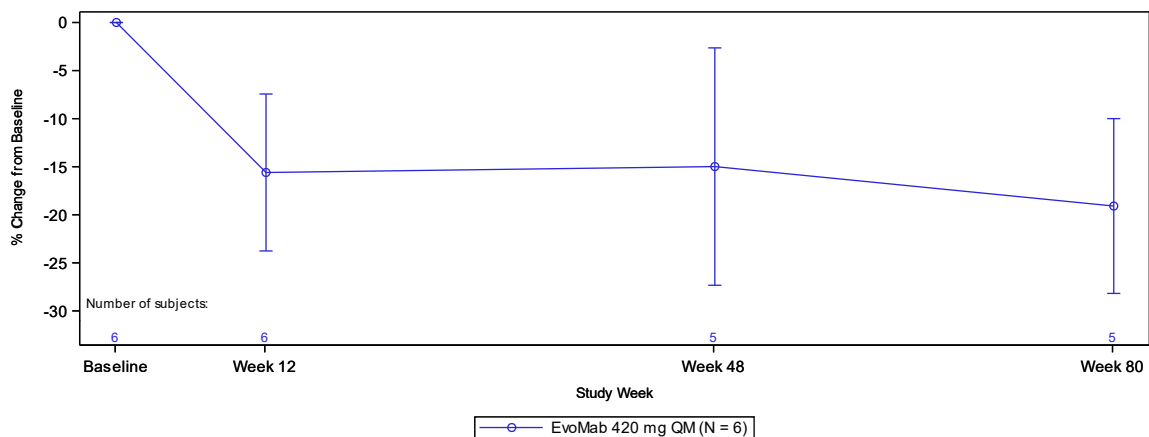


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 80 für Patienten im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH – Patientenpopulation b1)

Quelle: [Amgen 2021c]

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
Zeitpunkt	N ^a	Ereignis ^b (%)
Woche 12	6	0 (0,0)
Woche 48	5 ^c	0 (0,0)
Woche 80	5 ^c	0 (0,0)

Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen).

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

Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

c: Ein Patient hat nach der Visite zu Woche 24 die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen und weist daher zu den Visiten in Woche 48 und 80 keine LDL-C-Werte mehr auf.

FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy).

Quelle: [Amgen 2021c]

Einen LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl (ESC / DGK-Leitlinienkriterium für FH-Patienten im Allgemeinen) wurde während der Studiendauer von keinem Studienteilnehmer erreicht.

Während bei der HeFH die LDL-Rezeptorfunktion stark eingeschränkt ist, fehlt diese bei Patienten mit HoFH nahezu vollständig. Infolgedessen liegen bei Patienten mit HoFH bereits ab Geburt sehr hohe LDL-C-Werte von 400 mg/dl bis über 1.000 mg/dl vor. Somit kann bei HoFH-Patienten in der Regel selbst bei einer klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes eine Zielwerterreichung nicht erfüllt werden. Folglich ist die absolute und relative Reduktion der LDL-C-Werte als entscheidendes Maß für die Krankheitsprognose einzubeziehen [Schettler 2019, Nordestgaard 2013].

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie HAUSER-OLE eine klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Wertes bei Patienten mit einer HoFH, welche konsistent zu den Ergebnissen vorheriger Evolocumab-Studien bei Patienten ≥ 12 Jahre (TESLA- und TAUSSIG-Studie [Raal 2015, Raal 2017]) ist.

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

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

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3 Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ – 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 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „Neurokognitive Funktion“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
HAUSER-OLE	Die Veränderung der neurokognitiven Funktion wurde zwischen Studienbeginn und Woche 24, 48 und Woche 80 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.

Erhebung

Der Cogstate Battery Test wurde bei Studienbeginn, zu Woche 24, Woche 48 und Woche 80 durchgeführt.

Auswertung

Die Darstellung der Veränderung der neurokognitiven Funktion erfolgte deskriptiv für den jeweiligen Auswertungszeitpunkt anhand des FAS.

FAS: Full Analysis Set; FH: Familiäre Hypercholesterinämie.

Quelle: [Amgen 2021b]

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.

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAUSER-OLE	nein	ja	ja	ja

Bei der Studie HAUSER-OLE handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Bei nicht kontrollierten Studien ohne Kontrollarm ist generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Neurokognitive Funktion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Neurokognitive Funktion anhand des Cogstate Battery Tests“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT				
Zeitpunkt	N ^a	Studienbeginn		Veränderung zu Studienbeginn	
		MW (SD)	Median [Q1; Q3] in Log10 msek	MW (SE)	Median [Q1; Q3] in Log10 msek
Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Detection Test)					
Studienbeginn	6	-0,83 (1,62)	-0,54 [-1,35; 0,21]	-	-
Woche 24	5	-0,56 (1,21)	-0,27 [-0,66; 0,24]	-0,31 (0,56)	-0,48 [-0,52; -0,24]
Woche 48	4	-0,10 (1,06)	-0,08 [-0,99; 0,79]	0,11 (0,09)	0,07 [-0,02; 0,24]
Woche 80	5	-0,78 (1,64)	-0,22 [-1,08; 0,16]	0,13 (0,13)	0,24 [-0,05; 0,27]
Cogstate Battery Test – Total Errors (Groton Maze Learning Test)					
Studienbeginn	6	1,18 (0,58)	1,08 [0,76; 1,46]	-	-
Woche 24	5	1,04 (0,30)	1,08 [1,03; 1,19]	0,04 (0,29)	0,27 [-0,38; 0,43]
Woche 48	4	1,45 (0,40)	1,59 [1,19; 1,70]	0,39 (0,18)	0,27 [0,19; 0,60]
Woche 80	5	1,41 (0,39)	1,41 [1,24; 1,62]	0,14 (0,40)	-0,16 [-0,60; 1,03]
Cogstate Battery Test – Speed of Performance (Identification Test)					
Studienbeginn	6	-0,72 (1,00)	-0,65 [-1,27; 0,05]	-	-
Woche 24	5	-0,60 (0,58)	-0,36 [-0,96; -0,27]	0,01 (0,40)	-0,03 [-0,78; 0,37]
Woche 48	4	-0,78 (1,34)	-0,75 [-1,68; 0,11]	-0,60 (0,57)	-0,64 [-1,49; 0,29]
Woche 80	5	-0,31 (1,53)	0,45 [-0,28; 0,47]	0,09 (0,52)	0,29 [-0,07; 0,42]

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT				
Zeitpunkt	N ^a	Studienbeginn		Veränderung zu Studienbeginn	
		MW (SD)	Median [Q1; Q3] in Log10 msek	MW (SE)	Median [Q1; Q3] in Log10 msek
Cogstate Battery Test – Accuracy of Performance in Arcsine Square Root Proportion Correct (One Card Learning Test)					
Studienbeginn	6	0,43 (2,31)	-0,10 [-0,83; 2,48]	-	-
Woche 24	5	0,85 (2,70)	0,22 [-0,24; 1,57]	0,16 (0,74)	0,98 [0,23; 0,99]
Woche 48	4	0,46 (1,19)	0,72 [-0,43; 1,36]	0,53 (0,52)	0,82 [-0,18; 1,23]
Woche 80	5	0,63 (1,12)	0,57 [0,37; 0,73]	0,85 (0,37)	1,15 [0,15; 1,41]
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). a: Anzahl an Patienten mit einem Cogstate Battery Test zur Auswertungswoche. Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); msek: Millisekunde; MW: Mittelwert; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: [Amgen 2021c]					

Unter der Behandlung mit Evolocumab zeigte sich über die Studiendauer von 80 Wochen keine relevante Veränderung der neurokognitiven Funktion.

Die Auswertungen zu den Befunden aus den Untersuchungen zur neurokognitiven Funktion in Woche 80 ergab keine klinisch relevanten Auffälligkeiten. Bei allen Studienteilnehmer wurden die Tests des motorischen sowie sensorischen Systems, der Koordination, des Gangs und der Reflexe in Woche 80 als normal beurteilt.

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-OLE nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.4 Endpunkt „Sicherheit“ – 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 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
HAUSER-OLE	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-OLE gemäß MedDRA Version 23.0 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 ○ 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 Studienteilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind Die Darstellung von UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die einer Progression bzw. Exazerbation zugeordnet werden, waren im vorliegenden AWG nicht möglich. <u>Erhebung</u> Die Erhebung der UE fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Eine Dokumentation dieser erfolgte zu Studienbeginn, in Woche 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und Woche 80. <u>Auswertung</u> Die Darstellung zum Anteil an Patienten mit mindestens einem UE erfolgte deskriptiv anhand des FAS.

Studie	Operationalisierung
	AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); AWG: Anwendungsgebiet; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021b]

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.

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAUSER-OLE	nein	ja	ja	ja

Bei der Studie HAUSER-OLE handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Bei nicht kontrollierten Studien ohne Kontrollarm ist generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Kodierung der UE erfolgte anhand MedDRA Version 23.0 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 beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Sicherheit keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	n ^b (%)
UE	6	3 (50,0)
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	6	3 (50,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6	1 (16,7)
SUE	6	1 (16,7)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	6	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021c]		

Bis Woche 80 trat bei 50,0 % der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf. Alle drei Studienteilnehmer mit einem UE wiesen auch mindestens ein nicht schweres UE (50,0 %) auf. Zudem zeigte sich bei je einem Studienteilnehmer (16,7 %) mindestens ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. SUE. Bei keinem Studienteilnehmer in der relevanten Patientenpopulation führte ein UE zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Hypersensitivität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	n ^b (%)
Hypersensitivität („Narrow“-Definition)		
UE	6	0 (0,0)
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	6	0 (0,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6	0 (0,0)
SUE	6	0 (0,0)
Hypersensitivität („Broad“-Definition)		
UE	6	0 (0,0)
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	6	0 (0,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6	0 (0,0)
SUE	6	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021c]		

Das AESI – Hypersensitivität trat unabhängig von der zugrundeliegenden Definition („Narrow“/„Broad“) bis Studienende in Woche 80 bei keinem der Studienteilnehmer während der Behandlung mit Evolocumab auf.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Reaktion an der Injektionsstelle“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	n ^b (%)
Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“-Definition)		
UE	6	1 (16,7)
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	6	1 (16,7)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6	0 (0,0)
SUE	6	0 (0,0)
Reaktion an der Injektionsstelle („Broad“-Definition)		
UE	6	1 (16,7)
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	6	1 (16,7)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6	0 (0,0)
SUE	6	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021c]		

Die Behandlung mit Evolocumab führte gemäß den beiden Definitionen („Narrow“/„Broad“) bei einem (16,7 %) Studienteilnehmer zu einer Reaktion an der Injektionsstelle, welches jedoch von einer nicht schweren Ausprägung (CTCAE Grad < 3) war.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „AESI – Neurokognitive Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	n ^b (%)
UE	6	1 (16,7)
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	6	1 (16,7)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6	0 (0,0)
SUE	6	0 (0,0)

Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen).

Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH.

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.

b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2021c]

Bis Woche 80 konnte bei einem Studienteilnehmer (16,7 %) ein neurokognitives Ereignis festgestellt werden, welches jedoch von nicht schwerer Ausprägung (CTCAE Grad < 3) war. Das aufgetretene UE konnte dem PT Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung zugeordnet werden.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT trat bei jeweils einem Studienteilnehmer (16,7 %) ein UE in den SOC Gastrointestinale Erkrankungen (PT: Übelkeit), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Blutung an der Injektionsstelle), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT: Blinddarmentzündung und Infektion der oberen Atemwege), Erkrankungen von Muskel- und Skelettsystem und Bindegewebe (PT: Myositis), Erkrankungen des Nervensystems (PT: Kopfschmerz) und Psychiatrische Erkrankungen (PT: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) auf (siehe Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „UE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	n ^b (%)
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	6	1 (16,7)
Übelkeit (PT)	6	1 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	6	1 (16,7)
Blutung an der Injektionsstelle (PT)	6	1 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	6	1 (16,7)
Blinddarmentzündung (PT)	6	1 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege (PT)	6	1 (16,7)
Erkrankungen von Muskel- und Skelettsystem und Bindegewebe (SOC)	6	1 (16,7)
Myositis (PT)	6	1 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	6	1 (16,7)
Kopfschmerz (PT)	6	1 (16,7)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	6	1 (16,7)
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (PT)	6	1 (16,7)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class). Quelle: [Amgen 2021c]		

Weiterhin trat bei jeweils einem Studienteilnehmer (16,7 %) ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegendes UE zum PT Blinddarmentzündung (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) sowie ein schweres UE zum PT Myositis (SOC: Erkrankungen von Muskel- und Skelettsystem und Bindegewebe) auf (siehe Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N ^a	n ^b (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	6	1 (16,7)
Blinddarmentzündung (PT)	6	1 (16,7)
Erkrankungen von Muskel- und Skelettsystem und Bindegewebe (SOC)	6	1 (16,7)
Myositis (PT)	6	1 (16,7)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class). Quelle: [Amgen 2021c]		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: „SUE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE	Evolocumab + LLT	
	N^a	n^b (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	6	1 (16,7)
Blinddarmentzündung (PT)	6	1 (16,7)
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class). Quelle: [Amgen 2021c]		

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-OLE nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.5 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.

Patientenpopulation b1)

Die Durchführung von Subgruppenanalysen war auf Basis der geringen Fallzahl an rekrutierten Studienteilnehmern in der relevanten Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH (6 Patienten) nicht möglich. Folglich wurde auf eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen im Folgenden verzichtet.

Patientenpopulation b2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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).

Patientenpopulation b1)

Studie HAUSER-OLE

Studienbericht / Statistischer Analyseplan

1. 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 (Final Analysis). Stand: 25.10.2021. 2021 [Amgen 2021b].

2. Amgen. Statistical Analysis Plan: 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). Stand: 29.05.2020. 2020 [Amgen 2020b].

Studienregistereinträge

3. 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). (HAUSER-OLE) [online]. Stand: 15.06.2021. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624869?term=NCT02624869&draw=2&rank=1> [Zugriff: 04.10.2021]. 2021 [ClinicalTrials.gov 2021].

4. EU Clinical Trials Register. 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]. Stand: 2021. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002276-25/DE> [Zugriff: 04.10.2021]. 2021 [EU Clinical Trials Register 2021].

5. ICTRP Search Portal. 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: 21.06.2021. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624869> [Zugriff: 04.10.2021]. 2021 [ICTRP Search Portal 2021].

Datenanalysen

6. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-OLE. Stand: 26.03.2021. 2021 [Amgen 2021c].

Patientenpopulation b2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 b1)

Evidenzstufe

Mit der Studie HAUSER-OLE liegt eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie für das AWG 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 IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) [G-BA 2021c].

Die Studie HAUSER-OLE wurde anhand des TREND-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) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem finalen Datenschnitt vom 08.06.2020 für die relevante Patientenpopulation. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie HAUSER-OLE handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase IIIb Studie. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte hat für nicht-randomisierte Studien nicht zu erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert (Anhang 4-F).

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-OLE 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.

Auch wenn für einarmige Studien das Verzerrungspotenzial generell als hoch zu bewerten ist, ist davon auszugehen, dass für die herangezogenen Endpunkte keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Trotz des einarmigen Studiendesigns wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse als adäquat eingestuft, um die Beurteilung der Ergebnisse im Kontext der Schwere der Erkrankung im pädiatrischen Patientenkollektiv sowie der vorhandenen weiteren Therapieoptionen einzuordnen. Auch die EMA sieht das einarmige Studiendesign im Rahmen der pädiatrischen Erweiterung des AWG als angemessen und adäquat an. Auf Basis der einarmigen Studie HAUSER-OLE kann insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Patientenpopulation b2)

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 b1)

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, beurteilt wird, sind in Tabelle 4-60 zusammengefasst.

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse – Studie HAUSER-OLE – Patientenpopulation b1)

Endpunkt	Studie HAUSER-OLE Evolocumab + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	Ereignisrate: 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Veränderung des LDL-C-Wertes	<u>Prozentuale Veränderung:</u> MW (SD): -19,09 % (9,09 %) <u>Absolute Reduktion des LDL-C-Wertes:</u> MW (SD): -117,30 mg/dl (52,91 mg/dl)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Neurokognitive Funktion	<u>Detection Test</u> MW (SD): 0,13 (0,13) <u>Groton Maze Learning Test</u> MW (SD): 0,14 (0,40) <u>Identification Test</u> MW (SD): 0,09 (0,52) <u>One-card Learning Test</u> MW (SD): 0,85 (0,37)	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit		
UE	Patienten mit Ereignis: 3/6 (50,0 %)	kein zusätzlicher Schaden
Nicht schwere ^b UE ^a	Patienten mit Ereignis: 3/6 (50,0 %)	
Schwere ^b UE ^a	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %)	
SUE	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %)	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	Patienten mit Ereignis: 0/6 (0,0 %)	
AESI – Hypersensitivität („Narrow“ und „Broad“-Definition ^c)	Patienten mit Ereignis: 0/6 (0,0 %)	

Endpunkt	Studie HAUSER-OLE Evolocumab + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AESI – Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“ und „Broad“-Definition ^c)	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %) Es traten keine schweren ^b UE oder SUE auf.	
AESI – Neuro- kognitive Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 1/6 (16,7 %) Es traten keine schweren ^b UE oder SUE auf.	
UE nach SOC und PT	Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil von Evolocumab.	
Datenschnitt: 08.06.2020 (die relevante Patientenpopulation im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH in der Studie HAUSER-OLE hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Studie bereits abgeschlossen). Die FAS-Population basiert auf der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH. Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Auswertungszeitpunkt zu Woche 80. a: Erhoben anhand der UE. b: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert. c: 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); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); MW: Mittelwert; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Mortalität

In der Studie HAUSER-OLE traten während der Studiendauer von 80 Wochen keine Todesfälle auf, weder gemäß dem Endpunkt „Tod aufgrund jeglicher Ursache“ noch für den Endpunkt „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache“.

Für die Dimension Mortalität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden und somit **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Dimension Morbidität wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Veränderung des LDL-C-Wertes
- Veränderung der neurokognitiven Funktion

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Veränderung der LDL-C-Werte wurde in der Studie HAUSER-OLE zwischen Studienbeginn und den Wochen 12, 48 und Woche 80 gemessen. Die Reduktion des

LDL-C-Wertes setzte unter Evolocumab unmittelbar nach der Anwendung ein und blieb über den gesamten Behandlungszeitraum von 80 Wochen stabil (Abbildung 3). In Woche 80 zeigte sich im pädiatrischen Patientenkollektiv mit HoFH eine deutliche Reduktion des LDL-C-Wertes um 19,1 % bzw. eine durchschnittliche absolute Reduktion des LDL-C-Wertes um 117,3 mg/dl (SD: 52,9 mg/dl).

Der im Rahmen der post-hoc Analyse definierte LDL-C-Zielwert < 135 mg/dl für FH-Patienten gemäß der ESC / DGK-Leitlinie wurde von keinem Studienteilnehmer erreicht. Dies ist maßgeblich auf die nahezu vollkommen fehlende LDL-Rezeptorfunktion bei Vorliegen einer HoFH zurückzuführen, aufgrund welcher bei Patienten mit HoFH bereits ab Geburt sehr hohe LDL-C-Werte von 400 mg/dl bis über 1.000 mg/dl auftreten (10 mmol/l bis > 25 mmol/l) können. Somit kann bei HoFH-Patienten in der Regel selbst bei einer klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes eine Zielwerterreichung nicht erfüllt werden. Folglich ist die absolute und relative Reduktion der LDL-C-Werte als entscheidendes Maß für die Krankheitsprognose einzubeziehen.

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie HAUSER-OLE eine klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Wertes bei Patienten mit einer HoFH, welche konsistent zu den Ergebnissen vorheriger Evolocumab-Studien bei Patienten ≥ 12 Jahre (TESLA- und TAUSSIG-Studie) ist.

Neurokognitive Funktion

Über die Studiendauer der HAUSER-OLE von 80 Wochen zeigte sich keine relevante Veränderung der neurokognitiven Funktion. Die Auswertungen zu den Befunden aus den Untersuchungen ergab insgesamt keine klinisch relevanten Auffälligkeiten.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit Evolocumab führte bei den Studienteilnehmern mit einer HoFH zu einer klinisch relevanten absoluten und prozentualen Reduktion des LDL-C-Wertes, welcher über die Studiendauer von 80 Wochen stabil blieb. 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. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit HoFH, da diese aufgrund der nahezu vollständig fehlenden LDL-Rezeptorfunktion bereits ab Geburt stark erhöhte LDL-C-Werte aufweisen. Aufgrund der klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes liegt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

Sicherheit

Gesamtrate UE

Über die Studiendauer von 80 Wochen trat bei 50 % ($n = 3/6$) der Studienteilnehmer mit HoFH im Alter von 11 Jahren ein UE auf. Bei je einem Studienteilnehmer (16,7 %) wurde ein UE vom CTCAE Grad ≥ 3 bzw. ein SUE berichtet. Es kam zu keinem Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden die Ereignisse Hypersensitivität, Reaktion an der Injektionsstelle und neurokognitive Ereignisse betrachtet. Während keine Hypersensitivität beobachtet wurde, trat bei jeweils einem Patienten mindestens ein nicht schweres AESI (CTCAE Grad ≤ 3) einer „Reaktion an der Injektionsstelle“ sowie „Neurokognitive Ereignisse“ auf.

UE nach SOC und PT

Auch bei der Auswertung der UE nach SOC und PT zeigten sich die aufgetretenen Ereignisse bei jeweils einem Patienten.

Gesamtschau Sicherheit

Die Ergebnisse zur Studie HAUSER-OLE 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 Anhaltspunkt für einen höheren Schaden** ergibt.

Subgruppen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen war auf Basis der geringen Fallzahl an eingeschlossenen Studienteilnehmer im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH (sechs Patienten) nicht möglich.

Patientenpopulation b2)

Für die Patientenpopulation b2) (Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 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 b1)*

Für Patientenpopulation b1) zeigen die Ergebnisse der HAUSER-OLE unter Behandlung mit Evolocumab klinisch relevante Effekte hinsichtlich der Morbidität. 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-OLE zeigten sich für die pädiatrische Patientenpopulation keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab. Zusammenfassend lassen sich für Evolocumab folgende Aussagen zum Zusatznutzen ableiten:

- Unter Evolocumab zeigte sich

- eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 80, um durchschnittlich 117,3 mg/dl bzw. 19,1 %.
- eine dauerhafte, klinisch relevante Senkung des LDL-C-Wertes über 80 Wochen, die eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos ermöglicht.
- eine effektive 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.

Auf Basis der Zulassungsstudie HAUSER-OLE ist trotz klinisch relevanter Senkung des LDL-C-Wertes anhand der kleinen Fallzahl von sechs Patienten sowie des nicht-vergleichenden Studiendesigns kein Zusatznutzen ableitbar. In der Gesamtschau gilt der **Zusatznutzen** für Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät im Vergleich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät allein im AWG B, Patientenpopulation b1), **als nicht belegt**.

Patientenpopulation b2)

Für die Patientenpopulation b2), Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 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 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientenpopulation b1): Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind.	nicht belegt
Patientenpopulation b2): Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> 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.

Patientenpopulation b1)

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung waren keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien verfügbar. Bei der systematischen bibliographischen Recherche sowie Studienregisterrecherche zu Evolocumab zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz einer einarmigen, multizentrischen klinischen Studie entspricht. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie für Evolocumab (HAUSER-OLE) war auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator nicht möglich. Die einarmige, Zulassungsstudie HAUSER-OLE stellt daher die Grundlage für die Nutzenbewertung zu Evolocumab dar.

Patientenpopulation b2)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

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.

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.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-393. Stand: 12.05.2021. 2021a.
2. 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.
3. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Quantalan® zuckerfrei: Fachinformation [online]. Stand: 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.
4. Elpen Pharmaceutical. ROSUVASTATIN-ELPEN 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021.
5. ALIUD PHARMA®. Atorvastatin AL Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.
6. 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.
7. Holsten Pharma. Pravastatin Holsten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.12.2021]. 2019.
8. 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.
9. Ratiopharm. Ezetimib-ratiopharm® 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021b.
10. Ratiopharm. Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm® Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021c.
11. 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.
12. Lamaida, N., Capuano, E., Pinto, L., Capuano, E., Capuano, R. et al. The safety of statins in children. Acta paediatr. 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: 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 (Final Analysis). Stand: 25.10.2021. 2021b.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. Böttcher, I., von dem Berge, T., Lange, K., Marquardt, E., Freiberg, C. et al. Vermeidung erkrankungsspezifischer Komplikationen bei Kindern. Früherkennungsprojekt: Frldolin-Studie in Niedersachsen. *Diabetologie* 2018; 14(4): 224-230.
25. Koletzko, B., Ullrich, K. Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 1996; 93(11): A-694-A-696.
26. Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N., Raal, F. J., Santos, R. D. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146-2157.
27. Alves, A. C., Alonso, R., Diaz-Diaz, J. L., Medeiros, A. M., Jannes, C. E. et al. Phenotypical, Clinical, and Molecular Aspects of Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(10): 2508-2515.
28. Schöb, M., Müller, P., Gerth, Y., Korte, W., Rickli, H. et al. Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. *Praxis* 2018; 107(24): 1345-1353.
29. Klose, G., Laufs, U., März, W., Windler, E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(31-32): 523-529.
30. Schmidt, N., Klose, G., Schatz, U., Laufs, U., März, W. Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. *Aktuel Kardiologie* 2020; 9(04): 363-369.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Schettler, V., de Groot, K., Fassbender, C., Grützmacher, P., Heigl, F. et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. [online]. Stand: 29.03.2019. URL: <https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html> [Zugriff: 05.10.2021]. 2019.
39. 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.
40. 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.
41. Genser, B., März, W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(8): 393-404.
42. 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.
43. 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.
44. Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I., You, J. J., Karanickolas, 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Vanuzzo, D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med* 2011; 6 Suppl 1: S45-S51.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Standardised MedDRA Queries (SMQs) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.meddra.org/how-to-use/tools/smq> [Zugriff: 20.04.2021]. 2021.

68. 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.

69. 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). (HAUSER-OLE). [online]. Stand: 15.06.2021. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624869?term=NCT02624869&draw=2&rank=1> [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.

70. EU Clinical Trials Register. 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]. Stand: 2021. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002276-25/DE> [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.

71. ICTRP Search Portal. 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: 21.06.2021. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624869> [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.

72. Amgen. Protocol Number: 20120124 - 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). HAUSER-OLE. Amendment 4. Stand: 27.05.2020. 2020a.

73. Amgen. Post hoc Auswertungen: HAUSER-OLE. Stand: 26.03.2021. 2021c.

74. Raal, F. J., Honarpour, N., Blom, D. J., Hovingh, G. K., Xu, F. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341-350.

75. Raal, F. J., Hovingh, G. K., Blom, D., Santos, R. D., Harada-Shiba, M. et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(4): 280-290.

76. Amgen. Statistical Analysis Plan: 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). Stand: 29.05.2020. 2020b.

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

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 b1) und b2)**

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	
Nr.	Suchbegriffe	Ergebnis
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**Patientenpopulation b1) und b2)**

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	(hyper NEXT cholester*):ti,ab (Word variations have been searched)	19
4	#1 OR #2 OR #3	7.470
5	famil* (Word variations have been searched)	58.535
6	homozyg* (Word variations have been searched)	2.440
7	#5 AND #6	319
8	#4 AND #7	134
9	HoFH (Word variations have been searched)	59
10	"Ho-FH" (Word variations have been searched)	59
11	"Ho FH" (Word variations have been searched)	59
12	#9 OR #10 OR #11	59
13	#8 OR #12	138
14	Evolocumab (Word variations have been searched)	383
15	Repatha (Word variations have been searched)	18
16	("AMG 145" OR "AMG-145" OR AMG145) (Word variations have been searched)	103
17	#14 OR #15 OR #16	416
18	#13 AND #17	15
19	#13 AND #17 (in Trials)	14

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Keine	
Nr.	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypercholesterolemia/	74.839
2	hypercholester*.mp.	86.900
3	hyper-cholester*.mp.	263
4	hyper cholester*.mp.	263
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	86.962
6	famil*.mp.	1.622.337
7	homozyg*.mp.	151.573
8	6 AND 7	32.022
9	5 AND 8	2.638
10	HoFH.mp.	403
11	Ho-FH.mp.	10
12	Ho FH.mp.	10
13	10 OR 11 OR 12	409
14	9 OR 13	2.658
15	exp evolocumab/	2.288
16	Evolocumab.mp.	2.385
17	Repatha.mp.	164
18	(AMG 145 OR AMG-145 OR AMG145).mp.	222
19	15 OR 16 OR 17 OR 18	2.466
20	14 AND 19	216
21	Remove duplicates from 20	212

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Keine	
Nr.	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypercholesterolemia/	26.399
2	hypercholester*.mp.	49.698
3	hyper-cholester*.mp.	129
4	hyper cholester*.mp.	129
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	49.755
6	famil*.mp.	1.368.892
7	homozyg*.mp.	106.914
8	6 AND 7	21.906
9	5 AND 8	1.891
10	HoFH.mp.	231
11	Ho-FH.mp.	4
12	Ho FH.mp.	4
13	10 OR 11 OR 12	234
14	9 OR 13	1.897
15	Evolocumab.mp.	831
16	Repatha.mp.	33
17	(AMG 145 OR AMG-145 OR AMG145).mp.	43
18	15 OR 16 OR 17	848
19	14 AND 18	73
20	Remove duplicates from 19	73

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 b1) und b2)**

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**Patientenpopulation b1) und b2)**

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-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 b1) und b2)**

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.

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**Patientenpopulation b1) und b2)**

Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien (A1; „Alter ≥ 12 Jahre“)

1. Stein, E. A., Honarpour, N., Wasserman, S. M., Xu, F., Scott, R. et al. Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation 2013; 128(19): 2113-2120.

2. Klaus, G., Taylan, C., Büscher, R., Schmitt, C. P., Pape, L. et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. Pediatr Nephrol 2018; 33(7): 1199-1208.

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 b1 und b2)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	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.	Patientenpopulation
[002]	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.	Patientenpopulation
[003]	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.	Patientenpopulation
[004]	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.	Patientenpopulation
[005]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[006]	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.	Patientenpopulation
[007]	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.	Patientenpopulation
[008]	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.	Patientenpopulation
[009]	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.	Patientenpopulation
[010]	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.	Patientenpopulation
[011]	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.	Patientenpopulation
[012]	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.	Patientenpopulation
[013]	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.	Patientenpopulation
[014]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[015]	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.	Patientenpopulation
[016]	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.	Patientenpopulation
[017]	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.	Patientenpopulation
[018]	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.	Patientenpopulation
[019]	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.	Patientenpopulation
[020]	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.	Patientenpopulation
[021]	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.	Patientenpopulation
[022]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[023]	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.	Patientenpopulation
[024]	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.	Patientenpopulation
[025]	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.	Patientenpopulation
[026]	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.	Patientenpopulation
[027]	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.	Patientenpopulation
[028]	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
[029]	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.	Patientenpopulation
[030]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[031]	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.	Patientenpopulation
[032]	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.	Patientenpopulation
[033]	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.	Patientenpopulation
[034]	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
[035]	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.	Patientenpopulation
[036]	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.	Patientenpopulation
[037]	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.	Patientenpopulation
[038]	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.	Patientenpopulation
[039]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[040]	NCT02957604	ClinicalTrials.gov: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation
[041]	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.	Patientenpopulation
[042]	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.	Patientenpopulation
[043]	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.	Patientenpopulation
[044]	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.	Patientenpopulation
[045]	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.	Patientenpopulation
[046]	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.	Patientenpopulation
[047]	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.	Patientenpopulation
[048]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[049]	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.	Patientenpopulation
[050]	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.	Patientenpopulation
[051]	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.	Patientenpopulation
[052]	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.	Patientenpopulation
[053]	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.	Patientenpopulation
[054]	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.	Patientenpopulation
[055]	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.	Patientenpopulation
[056]	NCT03515304	ClinicalTrials.gov: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515304 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[057]	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.	Patientenpopulation
[058]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[059]	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.	Patientenpopulation
[060]	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.	Patientenpopulation
[061]	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.	Patientenpopulation
[062]	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.	Patientenpopulation
[063]	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.	Patientenpopulation
[064]	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.	Patientenpopulation
[065]	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.	Patientenpopulation
[066]	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.	Patientenpopulation
[067]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[068]	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.	Patientenpopulation
[069]	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.	Patientenpopulation
[070]	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.	Patientenpopulation
[071]	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.	Intervention
[072]	NCT04073134	ClinicalTrials.gov: NCT04073134. The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073134 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patientenpopulation
[073]	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.	Patientenpopulation
[074]	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.	Patientenpopulation
[075]	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.	Patientenpopulation
[076]	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.	Patientenpopulation
[077]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[078]	NCT04128475	ClinicalTrials.gov: NCT04128475. Observational Study of Cardiovascular Disease [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128475 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation
[079]	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.	Patientenpopulation
[080]	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.	Patientenpopulation
[081]	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.	Patientenpopulation
[082]	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.	Patientenpopulation
[083]	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.	Patientenpopulation
[084]	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.	Patientenpopulation
[085]	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.	Patientenpopulation
[086]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[087]	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.	Patientenpopulation
[088]	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.	Patientenpopulation
[089]	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.	Patientenpopulation
[090]	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.	Patientenpopulation
[091]	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.	Patientenpopulation
[092]	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.	Patientenpopulation
[093]	NCT04573777	ClinicalTrials.gov: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclerosis With Repatha [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573777 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[094]	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.	Patientenpopulation
[095]	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.	Patientenpopulation
[096]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[097]	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.	Patientenpopulation
[098]	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.	Patientenpopulation
[099]	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.	Patientenpopulation
[100]	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.	Patientenpopulation
[101]	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.	Patientenpopulation
[102]	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.	Patientenpopulation
[103]	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.	Patientenpopulation
[104]	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.	Patientenpopulation
[105]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[106]	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.	Patientenpopulation
[107]	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.	Patientenpopulation
[108]	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.	Patientenpopulation
[109]	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.	Patientenpopulation
[110]	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.	Patientenpopulation
[111]	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.	Patientenpopulation
ICTRP			
[112]	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.	Patientenpopulation
[113]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[114]	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.	Patientenpopulation
[115]	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.	Patientenpopulation
[116]	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.	Patientenpopulation
[117]	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.	Patientenpopulation
[118]	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.	Patientenpopulation
[119]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[120]	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.	Intervention
[121]	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.	Patientenpopulation
[122]	EUCTR2011-001528-39-ES	ICTRP: EUCTR2011-001528-39-ES. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [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.	Patientenpopulation
[123]	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.	Patientenpopulation
[124]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[125]	EUCTR2011-001915-29-FI	ICTRP: EUCR2011-001915-29-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.	Patientenpopulation
[126]	EUCTR2011-001915-29-GB	ICTRP: EUCR2011-001915-29-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.	Patientenpopulation
[127]	EUCTR2011-001915-29-SE	ICTRP: EUCR2011-001915-29-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.	Patientenpopulation
[128]	EUCTR2011-003827-37-CZ	ICTRP: EUCR2011-003827-37-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[129]	EUCTR2011-005399-40-BE	ICTRP: EUCR2011-005399-40-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.	Patientenpopulation
[130]	EUCTR2011-005400-15-BE	ICTRP: EUCR2011-005400-15-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 - TAUSIG - 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.	Patientenpopulation
[131]	EUCTR2011-005400-15-GB	ICTRP: EUCR2011-005400-15-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 - TAUSIG - 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.	Patientenpopulation
[132]	EUCTR2012-001362-15-DK	ICTRP: EUCR2012-001362-15-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[133]	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.	Patientenpopulation
[134]	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.	Patientenpopulation
[135]	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.	Patientenpopulation
[136]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[137]	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.	Patientenpopulation
[138]	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.	Patientenpopulation
[139]	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.	Patientenpopulation
[140]	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.	Patientenpopulation
[141]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[142]	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.	Patientenpopulation
[143]	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.	Patientenpopulation
[144]	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.	Patientenpopulation
[145]	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.	Patientenpopulation
[146]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[147]	EUCTR2015-004780-36-SK	ICTRP: EUCR2015-004780-36-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=EUCR2015-004780-36-SK [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004780-36). 2020.	Patientenpopulation
[148]	EUCTR2016-001176-30-FI	ICTRP: EUCR2016-001176-30-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=EUCR2016-001176-30-FI [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001176-30). 2021.	Patientenpopulation
[149]	EUCTR2016-002983-16-ES	ICTRP: EUCR2016-002983-16-ES. PILOT STUDY TO COMPARE THE EFFICACY OF EVOLUCUMAB VS LDL-APHERESIS IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA [online]. Stand: 05.2017. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2016-002983-16-ES [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002983-16). 2017.	Patientenpopulation
[150]	EUCTR2016-003551-30-DE	ICTRP: EUCR2016-003551-30-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=EUCR2016-003551-30-DE [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003551-30). 2019.	Patientenpopulation
[151]	EUCTR2016-003815-37-GB	ICTRP: EUCR2016-003815-37-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=EUCR2016-003815-37-GB [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003815-37). 2020.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[152]	EUCTR2016-004066-26-DE	ICTRP: EUCR2016-004066-26-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.	Patientenpopulation
[153]	EUCTR2017-003236-37-DE	ICTRP: EUCR2017-003236-37-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.	Patientenpopulation
[154]	EUCTR2017-003236-37-NL	ICTRP: EUCR2017-003236-37-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.	Patientenpopulation
[155]	EUCTR2017-004129-33-DE	ICTRP: EUCR2017-004129-33-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.	Patientenpopulation
[156]	EUCTR2017-004656-30-ES	ICTRP: EUCR2017-004656-30-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.	Patientenpopulation
[157]	EUCTR2017-005097-19-NO	ICTRP: EUCR2017-005097-19-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[158]	EUCTR2018-001234-18-GB	ICTRP: EUCR2018-001234-18-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.	Patientenpopulation
[159]	EUCTR2018-002483-11-GB	ICTRP: EUCR2018-002483-11-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.	Patientenpopulation
[160]	EUCTR2018-003476-12-NL	ICTRP: EUCR2018-003476-12-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.	Patientenpopulation
[161]	EUCTR2019-002578-29-NL	ICTRP: EUCR2019-002578-29-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.	Patientenpopulation
[162]	EUCTR2019-003360-45-FR	ICTRP: EUCR2019-003360-45-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[163]	EUCTR2019-003611-62-NO	ICTRP: EUCR2019-003611-62-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.	Intervention
[164]	EUCTR2020-001000-42-AT	ICTRP: EUCR2020-001000-42-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.	Patientenpopulation
[165]	EUCTR2021-000573-80-FR	ICTRP: EUCR2021-000573-80-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.	Patientenpopulation
[166]	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.	Patientenpopulation
[167]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[168]	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.	Patientenpopulation
[169]	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.	Patientenpopulation
[170]	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.	Patientenpopulation
[171]	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.	Patientenpopulation
[172]	JPRN-UMIN000023483	ICTRP: JPRN-UMIN000023483. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitor for dyslipidemia - EVOLocUmab 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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[173]	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.	Patientenpopulation
[174]	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.	Patientenpopulation
[175]	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.	Patientenpopulation
[176]	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.	Patientenpopulation
[177]	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.	Patientenpopulation
[178]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[179]	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.	Patientenpopulation
[180]	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.	Patientenpopulation
[181]	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.	Patientenpopulation
[182]	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.	Patientenpopulation
[183]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[184]	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.	Patientenpopulation
[185]	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.	Patientenpopulation
[186]	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.	Patientenpopulation
[187]	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.	Patientenpopulation
[188]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[189]	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.	Patientenpopulation
[190]	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.	Patientenpopulation
[191]	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.	Patientenpopulation
[192]	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.	Patientenpopulation
[193]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[194]	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.	Patientenpopulation
[195]	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.	Patientenpopulation
[196]	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.	Patientenpopulation
[197]	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.	Patientenpopulation
[198]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[199]	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.	Patientenpopulation
[200]	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.	Patientenpopulation
[201]	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.	Patientenpopulation
[202]	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.	Patientenpopulation
[203]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[204]	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.	Patientenpopulation
[205]	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.	Patientenpopulation
[206]	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.	Patientenpopulation
[207]	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.	Patientenpopulation
[208]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[209]	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.	Patientenpopulation
[210]	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.	Patientenpopulation
[211]	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.	Patientenpopulation
[212]	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.	Patientenpopulation
[213]	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.	Patientenpopulation
[214]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[215]	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.	Patientenpopulation
[216]	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.	Patientenpopulation
[217]	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.	Patientenpopulation
[218]	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.	Patientenpopulation
[219]	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.	Patientenpopulation
[220]	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.	Patientenpopulation
[221]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[222]	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.	Patientenpopulation
[223]	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.	Patientenpopulation
[224]	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.	Patientenpopulation
[225]	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.	Patientenpopulation
[226]	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.	Patientenpopulation
[227]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[228]	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.	Patientenpopulation
[229]	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.	Patientenpopulation
[230]	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.	Patientenpopulation
[231]	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.	Patientenpopulation
[232]	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.	Patientenpopulation
[233]	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.	Patientenpopulation
[234]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[235]	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.	Patientenpopulation
[236]	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.	Patientenpopulation
[237]	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.	Patientenpopulation
[238]	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.	Patientenpopulation
[239]	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.	Patientenpopulation
[240]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[241]	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.	Patientenpopulation
[242]	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.	Patientenpopulation
[243]	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.	Patientenpopulation
[244]	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.	Patientenpopulation
[245]	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.	Patientenpopulation
[246]	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.	Intervention
[247]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[248]	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.	Patientenpopulation
[249]	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.	Patientenpopulation
[250]	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.	Patientenpopulation
[251]	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.	Patientenpopulation
[252]	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.	Patientenpopulation
[253]	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.	Patientenpopulation
[254]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[255]	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.	Patientenpopulation
[256]	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.	Patientenpopulation
[257]	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.	Patientenpopulation
[258]	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.	Patientenpopulation
[259]	NCT04397653	ICTRP: NCT04397653. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialyzed 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.	Patientenpopulation
[260]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[261]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04510844). 2021.	Patientenpopulation
[262]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539223 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539223). 2020.	Patientenpopulation
[263]	NCT04573010	ICTRP: NCT04573010. Reducing Intracranial atheroSclerosis With Repatha [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573010 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573010). 2020.	Patientenpopulation
[264]	NCT04573777	ICTRP: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclerosis With Repatha [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573777 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573777). 2021.	Patientenpopulation
[265]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608474 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04608474). 2021.	Patientenpopulation
[266]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613167 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04613167). 2020.	Patientenpopulation
[267]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04659525 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659525). 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[268]	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.	Patientenpopulation
[269]	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.	Patientenpopulation
[270]	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.	Patientenpopulation
[271]	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.	Patientenpopulation
[272]	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.	Patientenpopulation
[273]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[274]	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.	Patientenpopulation
[275]	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.	Patientenpopulation
EU-CTR			
[276]	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.	Patientenpopulation
[277]	EUCTR2011-001528-39	EU-CTR: 2011-001528-39. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[278]	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.	Patientenpopulation
[279]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[280]	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.	Patientenpopulation
[281]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[283]	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.	Patientenpopulation
[284]	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.	Patientenpopulation
[285]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[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.	Patientenpopulation
[287]	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.	Patientenpopulation
[288]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[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.	Patientenpopulation
[293]	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.	Patientenpopulation
[294]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[298]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[300]	EUCTR2015-004735-12	EU-CTR: 2015-004735-12. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004735-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[301]	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.	Patientenpopulation
[302]	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.	Patientenpopulation
[303]	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.	Patientenpopulation
[304]	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.	Patientenpopulation
[305]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[306]	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.	Patientenpopulation
[307]	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.	Patientenpopulation
[308]	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.	Patientenpopulation
[309]	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.	Patientenpopulation
[310]	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.	Patientenpopulation
[311]	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.	Patientenpopulation
[312]	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.	Patientenpopulation
[313]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[314]	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.	Patientenpopulation
[315]	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.	Patientenpopulation
[316]	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.	Patientenpopulation
[317]	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.	Patientenpopulation
[318]	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.	Patientenpopulation
[319]	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.	Intervention
[320]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[321]	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.	Patientenpopulation
[322]	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
[323]	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.	Patientenpopulation
[324]	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.	Patientenpopulation
[325]	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.	Patientenpopulation

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**Patientenpopulation b1)**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	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.	Patientenpopulation
[002]	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.	Patientenpopulation
[003]	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.	Patientenpopulation
[004]	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.	Patientenpopulation
[005]	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.	Patientenpopulation
[006]	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.	Patientenpopulation
[007]	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.	Patientenpopulation
[008]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[009]	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.	Patientenpopulation
[010]	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.	Patientenpopulation
[011]	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.	Patientenpopulation
[012]	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.	Patientenpopulation
[013]	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.	Patientenpopulation
[014]	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.	Patientenpopulation
[015]	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.	Patientenpopulation
[016]	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.	Patientenpopulation
[017]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[018]	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.	Patientenpopulation
[019]	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.	Patientenpopulation
[020]	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.	Patientenpopulation
[021]	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.	Patientenpopulation
[022]	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.	Patientenpopulation
[023]	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.	Patientenpopulation
[024]	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.	Patientenpopulation
[025]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[026]	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.	Patientenpopulation
[027]	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.	Patientenpopulation
[028]	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.	Patientenpopulation
[029]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[031]	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.	Patientenpopulation
[032]	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.	Patientenpopulation
[033]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[034]	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.	Patientenpopulation
[035]	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.	Patientenpopulation
[036]	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.	Patientenpopulation
[037]	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.	Patientenpopulation
[038]	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.	Patientenpopulation
[039]	NCT02957604	ClinicalTrials.gov: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation
[040]	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.	Patientenpopulation
[041]	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.	Patientenpopulation
[042]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[043]	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.	Patientenpopulation
[044]	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.	Patientenpopulation
[045]	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.	Patientenpopulation
[046]	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.	Patientenpopulation
[047]	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.	Patientenpopulation
[048]	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.	Patientenpopulation
[049]	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.	Patientenpopulation
[050]	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.	Patientenpopulation
[051]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[052]	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.	Patientenpopulation
[053]	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.	Patientenpopulation
[054]	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.	Patientenpopulation
[055]	NCT03515304	ClinicalTrials.gov: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515304 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[056]	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.	Patientenpopulation
[057]	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.	Patientenpopulation
[058]	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.	Patientenpopulation
[059]	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.	Patientenpopulation
[060]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[061]	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.	Patientenpopulation
[062]	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.	Patientenpopulation
[063]	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.	Patientenpopulation
[064]	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.	Patientenpopulation
[065]	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.	Patientenpopulation
[066]	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.	Patientenpopulation
[067]	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.	Patientenpopulation
[068]	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.	Patientenpopulation
[069]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[070]	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.	Intervention
[071]	NCT04073134	ClinicalTrials.gov: NCT04073134. The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073134 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patientenpopulation
[072]	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.	Patientenpopulation
[073]	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.	Patientenpopulation
[074]	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.	Patientenpopulation
[075]	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.	Patientenpopulation
[076]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[078]	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.	Patientenpopulation
[079]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[080]	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.	Patientenpopulation
[081]	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.	Patientenpopulation
[082]	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.	Patientenpopulation
[083]	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.	Patientenpopulation
[084]	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.	Patientenpopulation
[085]	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.	Patientenpopulation
[086]	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.	Patientenpopulation
[087]	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.	Patientenpopulation
[088]	NCT04397653	ClinicalTrials.gov: NCT04397653. Evolocumab Plus Ezetimibe in High Risk Haemodialyzed Statin Intolerant Patients [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397653 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[089]	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.	Patientenpopulation
[090]	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.	Patientenpopulation
[091]	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.	Patientenpopulation
[092]	NCT04573777	ClinicalTrials.gov: NCT04573777. Reducing Intracranial atheroSclErosis With Repatha [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573777 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[093]	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.	Patientenpopulation
[094]	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.	Patientenpopulation
[095]	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.	Patientenpopulation
[096]	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.	Patientenpopulation
[097]	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.	Patientenpopulation
[098]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[99]	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.	Patientenpopulation
[100]	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.	Patientenpopulation
[101]	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.	Patientenpopulation
[102]	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.	Patientenpopulation
[103]	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.	Patientenpopulation
[104]	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.	Patientenpopulation
[105]	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.	Patientenpopulation
[106]	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.	Patientenpopulation
[107]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[108]	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.	Patientenpopulation
[109]	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.	Patientenpopulation
[110]	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.	Patientenpopulation
ICTRP			
[111]	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.	Patientenpopulation
[112]	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.	Patientenpopulation
[113]	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.	Patientenpopulation
[114]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[115]	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.	Patientenpopulation
[116]	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.	Patientenpopulation
[117]	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.	Patientenpopulation
[118]	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.	Patientenpopulation
[119]	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.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[120]	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.	Patientenpopulation
[121]	EUCTR2011-001528-39-ES	ICTRP: EUCTR2011-001528-39-ES. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [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.	Patientenpopulation
[122]	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.	Patientenpopulation
[123]	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.	Patientenpopulation
[124]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[125]	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.	Patientenpopulation
[126]	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.	Patientenpopulation
[127]	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.	Patientenpopulation
[128]	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.	Patientenpopulation
[129]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[130]	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.	Patientenpopulation
[131]	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.	Patientenpopulation
[132]	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.	Patientenpopulation
[133]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[134]	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.	Patientenpopulation
[135]	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.	Patientenpopulation
[136]	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.	Patientenpopulation
[137]	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.	Patientenpopulation
[138]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[139]	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.	Patientenpopulation
[140]	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.	Patientenpopulation
[141]	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.	Patientenpopulation
[142]	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.	Patientenpopulation
[143]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[144]	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.	Patientenpopulation
[145]	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.	Patientenpopulation
[146]	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.	Patientenpopulation
[147]	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.	Patientenpopulation
[148]	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.	Patientenpopulation
[149]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[150]	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.	Patientenpopulation
[151]	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.	Patientenpopulation
[152]	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.	Patientenpopulation
[153]	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.	Patientenpopulation
[154]	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.	Patientenpopulation
[155]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[156]	EUCTR2017-005097-19-NO	ICTRP: EUCR2017-005097-19-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.	Patientenpopulation
[157]	EUCTR2018-001234-18-GB	ICTRP: EUCR2018-001234-18-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.	Patientenpopulation
[158]	EUCTR2018-002483-11-GB	ICTRP: EUCR2018-002483-11-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.	Patientenpopulation
[159]	EUCTR2018-003476-12-NL	ICTRP: EUCR2018-003476-12-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.	Patientenpopulation
[160]	EUCTR2019-002578-29-NL	ICTRP: EUCR2019-002578-29-NL. Functional Improvement of non-infarCT relaT ed 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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[161]	EUCTR2019-003360-45-FR	ICTRP: EUCR2019-003360-45-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.	Patientenpopulation
[162]	EUCTR2019-003611-62-NO	ICTRP: EUCR2019-003611-62-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.	Intervention
[163]	EUCTR2020-001000-42-AT	ICTRP: EUCR2020-001000-42-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.	Patientenpopulation
[164]	EUCTR2021-000573-80-FR	ICTRP: EUCR2021-000573-80-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.	Patientenpopulation
[165]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[166]	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.	Patientenpopulation
[167]	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, atorvastatin, 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.	Patientenpopulation
[168]	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.	Patientenpopulation
[169]	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.	Patientenpopulation
[170]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[171]	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.	Patientenpopulation
[172]	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.	Patientenpopulation
[173]	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.	Patientenpopulation
[174]	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.	Patientenpopulation
[175]	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.	Patientenpopulation
[176]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[177]	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.	Patientenpopulation
[178]	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.	Patientenpopulation
[179]	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.	Patientenpopulation
[180]	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.	Patientenpopulation
[181]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[182]	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.	Patientenpopulation
[183]	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.	Patientenpopulation
[184]	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.	Patientenpopulation
[185]	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.	Patientenpopulation
[186]	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.	Patientenpopulation
[187]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[188]	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.	Patientenpopulation
[189]	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.	Patientenpopulation
[190]	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.	Patientenpopulation
[191]	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.	Patientenpopulation
[192]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[193]	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.	Patientenpopulation
[194]	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.	Patientenpopulation
[195]	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.	Patientenpopulation
[196]	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.	Patientenpopulation
[197]	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.	Patientenpopulation
[198]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[199]	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.	Patientenpopulation
[200]	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.	Patientenpopulation
[201]	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.	Patientenpopulation
[202]	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.	Patientenpopulation
[203]	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.	Patientenpopulation
[204]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[205]	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.	Patientenpopulation
[206]	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.	Patientenpopulation
[207]	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.	Patientenpopulation
[208]	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.	Patientenpopulation
[209]	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.	Patientenpopulation
[210]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[211]	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.	Patientenpopulation
[212]	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
[213]	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.	Patientenpopulation
[214]	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.	Patientenpopulation
[215]	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.	Patientenpopulation
[216]	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.	Patientenpopulation
[217]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[218]	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.	Patientenpopulation
[219]	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.	Patientenpopulation
[220]	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.	Patientenpopulation
[221]	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.	Patientenpopulation
[222]	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.	Patientenpopulation
[223]	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.	Patientenpopulation
[224]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[225]	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.	Patientenpopulation
[226]	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.	Patientenpopulation
[227]	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.	Patientenpopulation
[228]	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.	Patientenpopulation
[229]	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.	Patientenpopulation
[230]	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.	Patientenpopulation
[231]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[232]	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.	Patientenpopulation
[233]	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.	Patientenpopulation
[234]	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.	Patientenpopulation
[235]	NCT03791593	ICTRP: NCT03791593. EVOlucumab 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.	Patientenpopulation
[236]	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.	Patientenpopulation
[237]	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.	Patientenpopulation
[238]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[239]	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.	Patientenpopulation
[240]	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.	Patientenpopulation
[241]	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.	Patientenpopulation
[242]	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.	Patientenpopulation
[243]	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.	Patientenpopulation
[244]	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.	Intervention
[245]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[246]	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.	Patientenpopulation
[247]	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.	Patientenpopulation
[248]	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.	Patientenpopulation
[249]	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.	Patientenpopulation
[250]	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.	Patientenpopulation
[251]	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.	Patientenpopulation
[252]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[253]	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.	Patientenpopulation
[254]	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.	Patientenpopulation
[255]	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.	Patientenpopulation
[256]	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.	Patientenpopulation
[257]	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.	Patientenpopulation
[258]	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.	Patientenpopulation
[259]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[260]	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.	Patientenpopulation
[261]	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.	Patientenpopulation
[262]	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.	Patientenpopulation
[263]	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.	Patientenpopulation
[264]	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.	Patientenpopulation
[265]	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.	Patientenpopulation
[266]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[267]	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.	Patientenpopulation
[268]	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.	Patientenpopulation
[269]	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.	Patientenpopulation
[270]	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.	Patientenpopulation
[271]	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.	Patientenpopulation
[272]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[273]	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.	Patientenpopulation
EU-CTR			
[274]	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.	Patientenpopulation
[275]	EUCTR2011-001528-39	EU-CTR: 2011-001528-39. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[276]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[278]	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.	Patientenpopulation
[279]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[280]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[282]	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.	Patientenpopulation
[283]	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.	Patientenpopulation
[284]	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.	Patientenpopulation
[285]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[286]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[289]	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.	Patientenpopulation
[290]	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.	Patientenpopulation
[291]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[292]	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.	Patientenpopulation
[293]	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.	Patientenpopulation
[294]	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.	Patientenpopulation
[295]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[297]	EUCTR2015-004735-12	EU-CTR: 2015-004735-12. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004735-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[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.	Patientenpopulation
[299]	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.	Patientenpopulation
[300]	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.	Patientenpopulation
[301]	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.	Patientenpopulation
[302]	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.	Patientenpopulation
[303]	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.	Patientenpopulation
[304]	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.	Patientenpopulation
[305]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[306]	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.	Patientenpopulation
[307]	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.	Patientenpopulation
[308]	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.	Patientenpopulation
[309]	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.	Patientenpopulation
[310]	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.	Patientenpopulation
[311]	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.	Patientenpopulation
[312]	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.	Patientenpopulation
[313]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[314]	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.	Patientenpopulation
[315]	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.	Patientenpopulation
[316]	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.	Intervention
[317]	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.	Patientenpopulation
[318]	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.	Patientenpopulation
[319]	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
[320]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[321]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation

Patientenpopulation b2)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	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.	Patientenpopulation
[002]	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.	Patientenpopulation
[003]	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.	Patientenpopulation
[004]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[005]	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.	Patientenpopulation
[006]	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.	Patientenpopulation
[007]	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.	Patientenpopulation
[008]	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.	Patientenpopulation
[009]	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.	Patientenpopulation
[010]	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.	Patientenpopulation
[011]	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.	Patientenpopulation
[012]	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.	Patientenpopulation
[013]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[014]	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.	Patientenpopulation
[015]	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.	Patientenpopulation
[016]	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.	Patientenpopulation
[017]	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.	Patientenpopulation
[018]	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.	Patientenpopulation
[019]	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.	Patientenpopulation
[020]	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.	Patientenpopulation
[021]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[022]	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.	Patientenpopulation
[023]	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.	Patientenpopulation
[024]	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.	Patientenpopulation
[025]	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.	Patientenpopulation
[026]	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.	Patientenpopulation
[027]	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.	Patientenpopulation
[028]	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.	Patientenpopulation
[029]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[030]	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.	Patientenpopulation
[031]	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.	Patientenpopulation
[032]	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.	Patientenpopulation
[033]	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.	Patientenpopulation
[034]	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
[035]	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.	Patientenpopulation
[036]	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.	Patientenpopulation
[037]	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.	Patientenpopulation
[038]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[039]	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.	Patientenpopulation
[040]	NCT02957604	ClinicalTrials.gov: NCT02957604. Evolocumab Pregnancy Exposure Registry [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957604 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation
[041]	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.	Patientenpopulation
[042]	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.	Patientenpopulation
[043]	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.	Patientenpopulation
[044]	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.	Patientenpopulation
[045]	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.	Patientenpopulation
[046]	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.	Patientenpopulation
[047]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[048]	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.	Patientenpopulation
[049]	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.	Patientenpopulation
[050]	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.	Patientenpopulation
[051]	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.	Patientenpopulation
[052]	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.	Patientenpopulation
[053]	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.	Patientenpopulation
[054]	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.	Patientenpopulation
[055]	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.	Patientenpopulation
[056]	NCT03515304	ClinicalTrials.gov: NCT03515304. Evolocumab in Acute Coronary Syndrome [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515304 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[057]	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.	Patientenpopulation
[058]	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.	Patientenpopulation
[059]	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.	Patientenpopulation
[060]	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.	Patientenpopulation
[061]	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.	Patientenpopulation
[062]	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.	Patientenpopulation
[063]	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.	Patientenpopulation
[064]	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.	Patientenpopulation
[065]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[066]	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.	Patientenpopulation
[067]	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.	Patientenpopulation
[068]	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.	Patientenpopulation
[069]	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.	Patientenpopulation
[070]	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.	Patientenpopulation
[071]	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.	Intervention
[072]	NCT04073134	ClinicalTrials.gov: NCT04073134. The CHORAL Flow Study [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073134 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2019.	Patientenpopulation
[073]	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.	Patientenpopulation
[074]	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.	Patientenpopulation
[075]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[076]	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.	Patientenpopulation
[077]	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.	Patientenpopulation
[078]	NCT04128475	ClinicalTrials.gov: NCT04128475. Observational Study of Cardiovascular Disease [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128475 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation
[079]	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.	Patientenpopulation
[080]	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.	Patientenpopulation
[081]	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.	Patientenpopulation
[082]	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.	Patientenpopulation
[083]	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.	Patientenpopulation
[084]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[085]	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.	Patientenpopulation
[086]	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.	Patientenpopulation
[087]	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.	Patientenpopulation
[088]	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.	Patientenpopulation
[089]	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.	Patientenpopulation
[090]	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.	Patientenpopulation
[091]	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.	Patientenpopulation
[092]	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.	Patientenpopulation
[093]	NCT04573777	ClinicalTrials.gov: NCT04573777. Reducing Intracranial atherosclerosis With Repatha [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573777 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[094]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[095]	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.	Patientenpopulation
[096]	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.	Patientenpopulation
[097]	NCT04659525	ClinicalTrials.gov: NCT04659525. Evolocumab Plus Ezetimibe in Haemodialyzed Statin-intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659525 . [Zugriff: 04.10.2021]. 2020.	Patientenpopulation
[098]	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.	Patientenpopulation
[099]	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.	Patientenpopulation
[100]	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.	Patientenpopulation
[101]	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.	Patientenpopulation
[102]	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.	Patientenpopulation
[103]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[104]	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.	Patientenpopulation
[105]	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.	Patientenpopulation
[106]	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.	Patientenpopulation
[107]	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.	Patientenpopulation
[108]	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.	Patientenpopulation
[109]	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.	Patientenpopulation
[110]	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.	Patientenpopulation
[111]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[112]	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.	Patientenpopulation
[113]	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.	Patientenpopulation
[114]	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.	Patientenpopulation
[115]	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.	Patientenpopulation
[116]	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.	Patientenpopulation
[117]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[118]	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.	Patientenpopulation
[119]	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.	Patientenpopulation
[120]	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.	Intervention
[121]	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.	Patientenpopulation
[122]	EUCTR2011-001528-39-ES	ICTRP: EUCTR2011-001528-39-ES. A Double-blind, Radomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[123]	EUCTR2011-001529-26-ES	ICTRP: EUCR2011-001529-26-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.	Patientenpopulation
[124]	EUCTR2011-001544-30-DK	ICTRP: EUCR2011-001544-30-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.	Patientenpopulation
[125]	EUCTR2011-001915-29-FI	ICTRP: EUCR2011-001915-29-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.	Patientenpopulation
[126]	EUCTR2011-001915-29-GB	ICTRP: EUCR2011-001915-29-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.	Patientenpopulation
[127]	EUCTR2011-001915-29-SE	ICTRP: EUCR2011-001915-29-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[128]	EUCTR2011-003827-37-CZ	ICTRP: EUCR2011-003827-37-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.	Patientenpopulation
[129]	EUCTR2011-005399-40-BE	ICTRP: EUCR2011-005399-40-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.	Patientenpopulation
[130]	EUCTR2011-005400-15-BE	ICTRP: EUCR2011-005400-15-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 - TAUSIG - 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.	Patientenpopulation
[131]	EUCTR2011-005400-15-GB	ICTRP: EUCR2011-005400-15-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 - TAUSIG - 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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[132]	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.	Patientenpopulation
[133]	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.	Patientenpopulation
[134]	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.	Patientenpopulation
[135]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[136]	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.	Patientenpopulation
[137]	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.	Patientenpopulation
[138]	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.	Patientenpopulation
[139]	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.	Patientenpopulation
[140]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[141]	EUCTR2012-004357-83-SE	ICTRP: EUCR2012-004357-83-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.	Patientenpopulation
[142]	EUCTR2013-000723-14-FR	ICTRP: EUCR2013-000723-14-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.	Patientenpopulation
[143]	EUCTR2013-000935-29-CZ	ICTRP: EUCR2013-000935-29-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.	Patientenpopulation
[144]	EUCTR2014-001524-30-GB	ICTRP: EUCR2014-001524-30-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.	Patientenpopulation
[145]	EUCTR2014-001976-75-SE	ICTRP: EUCR2014-001976-75-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[146]	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.	Patientenpopulation
[147]	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.	Patientenpopulation
[148]	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.	Patientenpopulation
[149]	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.	Patientenpopulation
[150]	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.	Patientenpopulation
[151]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[152]	EUCTR2016-004066-26-DE	ICTRP: EUCR2016-004066-26-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.	Patientenpopulation
[153]	EUCTR2017-003236-37-DE	ICTRP: EUCR2017-003236-37-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.	Patientenpopulation
[154]	EUCTR2017-003236-37-NL	ICTRP: EUCR2017-003236-37-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.	Patientenpopulation
[155]	EUCTR2017-004129-33-DE	ICTRP: EUCR2017-004129-33-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.	Patientenpopulation
[156]	EUCTR2017-004656-30-ES	ICTRP: EUCR2017-004656-30-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.	Patientenpopulation
[157]	EUCTR2017-005097-19-NO	ICTRP: EUCR2017-005097-19-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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[158]	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.	Patientenpopulation
[159]	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.	Patientenpopulation
[160]	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.	Patientenpopulation
[161]	EUCTR2019-002578-29-NL	ICTRP: EUCTR2019-002578-29-NL. Functional Improvement of non-infarCT relaT ed 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.	Patientenpopulation
[162]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[163]	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.	Intervention
[164]	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.	Patientenpopulation
[165]	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.	Patientenpopulation
[166]	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.	Patientenpopulation
[167]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[168]	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.	Patientenpopulation
[169]	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.	Patientenpopulation
[170]	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.	Patientenpopulation
[171]	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.	Patientenpopulation
[172]	JPRN-UMIN000023483	ICTRP: JPRN-UMIN000023483. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitor for dyslipidemia - EVOLUTION trial (effects of EVOLocUmb 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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[173]	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.	Patientenpopulation
[174]	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.	Patientenpopulation
[175]	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.	Patientenpopulation
[176]	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.	Patientenpopulation
[177]	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.	Patientenpopulation
[178]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[179]	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.	Patientenpopulation
[180]	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.	Patientenpopulation
[181]	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.	Patientenpopulation
[182]	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.	Patientenpopulation
[183]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[184]	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.	Patientenpopulation
[185]	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.	Patientenpopulation
[186]	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.	Patientenpopulation
[187]	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.	Patientenpopulation
[188]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[189]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588496 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588496). 2020.	Patientenpopulation
[190]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624142 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142). 2020.	Patientenpopulation
[191]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652703 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652703). 2020.	Patientenpopulation
[192]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763827 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763827). 2020.	Patientenpopulation
[193]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763866 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763866). 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[194]	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.	Patientenpopulation
[195]	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.	Patientenpopulation
[196]	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.	Patientenpopulation
[197]	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.	Patientenpopulation
[198]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[199]	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.	Patientenpopulation
[200]	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.	Patientenpopulation
[201]	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.	Patientenpopulation
[202]	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.	Patientenpopulation
[203]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[204]	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://clinicaltrials.gov/show/NCT02275156 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275156). 2020.	Patientenpopulation
[205]	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://clinicaltrials.gov/show/NCT02304484 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304484). 2020.	Patientenpopulation
[206]	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://clinicaltrials.gov/show/NCT02392559 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392559). 2020.	Patientenpopulation
[207]	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://clinicaltrials.gov/show/NCT02585895 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02585895). 2017.	Patientenpopulation
[208]	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://clinicaltrials.gov/show/NCT02624869 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624869). 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[209]	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.	Patientenpopulation
[210]	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.	Patientenpopulation
[211]	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.	Patientenpopulation
[212]	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.	Patientenpopulation
[213]	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.	Patientenpopulation
[214]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[215]	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.	Patientenpopulation
[216]	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.	Patientenpopulation
[217]	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.	Patientenpopulation
[218]	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.	Patientenpopulation
[219]	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.	Patientenpopulation
[220]	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.	Patientenpopulation
[221]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[222]	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.	Patientenpopulation
[223]	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.	Patientenpopulation
[224]	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.	Patientenpopulation
[225]	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.	Patientenpopulation
[226]	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.	Patientenpopulation
[227]	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.	Patientenpopulation
[228]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[229]	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.	Patientenpopulation
[230]	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.	Patientenpopulation
[231]	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.	Patientenpopulation
[232]	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.	Patientenpopulation
[233]	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.	Patientenpopulation
[234]	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.	Patientenpopulation
[235]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[236]	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.	Patientenpopulation
[237]	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.	Patientenpopulation
[238]	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.	Patientenpopulation
[239]	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.	Patientenpopulation
[240]	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.	Patientenpopulation
[241]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[242]	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.	Patientenpopulation
[243]	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.	Patientenpopulation
[244]	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.	Patientenpopulation
[245]	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.	Patientenpopulation
[246]	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.	Intervention
[247]	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.	Patientenpopulation
[248]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[249]	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.	Patientenpopulation
[250]	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.	Patientenpopulation
[251]	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.	Patientenpopulation
[252]	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.	Patientenpopulation
[253]	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.	Patientenpopulation
[254]	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.	Patientenpopulation
[255]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[256]	NCT04306471	ICTRP: NCT04306471. Effect of Evolocumab in Patients With Critical Limb Ischemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306471 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306471). 2020.	Patientenpopulation
[257]	NCT04313270	ICTRP: NCT04313270. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia Treated With Evolocumab® [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313270 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313270). 2021.	Patientenpopulation
[258]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338165 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04338165). 2020.	Patientenpopulation
[259]	NCT04397653	ICTRP: NCT04397653. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialyzed Statin Intolerant Patients With Hypercholesterolemia [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397653 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397653). 2020.	Patientenpopulation
[260]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416425 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04416425). 2021.	Patientenpopulation
[261]	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510844 [Zugriff: 04.10.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04510844). 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[262]	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.	Patientenpopulation
[263]	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.	Patientenpopulation
[264]	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.	Patientenpopulation
[265]	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.	Patientenpopulation
[266]	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.	Patientenpopulation
[267]	NCT04659525	ICTRP: NCT04659525. Phase IV Study for Efficacy and Safety of Evolocumab Added to Ezetimibe (Standard of Care) in High Cardiovascular Risk Haemodialyzed 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.	Patientenpopulation
[268]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[269]	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.	Patientenpopulation
[270]	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.	Patientenpopulation
[271]	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.	Patientenpopulation
[272]	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.	Patientenpopulation
[273]	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.	Patientenpopulation
[274]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[275]	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.	Patientenpopulation
EU-CTR			
[276]	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.	Patientenpopulation
[277]	EUCTR2011-001528-39	EU-CTR: 2011-001528-39. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[278]	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.	Patientenpopulation
[279]	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.	Patientenpopulation
[280]	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.	Patientenpopulation
[281]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[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.	Patientenpopulation
[283]	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.	Patientenpopulation
[284]	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.	Patientenpopulation
[285]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[287]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[288]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[293]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[294]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation
[298]	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.	Patientenpopulation
[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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[300]	EUCTR2015-004735-12	EU-CTR: 2015-004735-12. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004735-12 [Zugriff: 04.10.2021]. 2021.	Patientenpopulation
[301]	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.	Patientenpopulation
[302]	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.	Patientenpopulation
[303]	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.	Patientenpopulation
[304]	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.	Patientenpopulation
[305]	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.	Patientenpopulation
[306]	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.	Patientenpopulation
[307]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[308]	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.	Patientenpopulation
[309]	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.	Patientenpopulation
[310]	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.	Patientenpopulation
[311]	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.	Patientenpopulation
[312]	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.	Patientenpopulation
[313]	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.	Patientenpopulation
[314]	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.	Patientenpopulation
[315]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[316]	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.	Patientenpopulation
[317]	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.	Patientenpopulation
[318]	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.	Patientenpopulation
[319]	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.	Intervention
[320]	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.	Patientenpopulation
[321]	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.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[322]	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
[323]	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.	Patientenpopulation
[324]	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.	Patientenpopulation
[325]	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.	Patientenpopulation

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 4-62 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 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik (TREND) für einarmige Studie HAUSER-OLE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	Die Studie HAUSER-OLE ist eine offene, einarmige, multizentrische Studie. Untersucht wurden Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung mit Evolocumab (Repatha®; 420 mg s. c. q. m.) bei pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 10 bis 17 Jahren mit HeFH. Die Studiendauer betrug 80 Wochen. Die Studienteilnehmer mit HeFH hatten vorher an der Studie HAUSER-RCT teilgenommen, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, parallelen, multizentrischen Phase III Studie zur Untersuchung von 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 mit HeFH über 24 Wochen (siehe Modul 4A). Zusätzlich konnten in der Studie HAUSER-OLE auch pädiatrische Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HoFH neu eingeschlossen werden [<i>de novo</i>]. Die Studienteilnehmer erhielten Evolocumab bzw. Placebo zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät. Der erste Patient wurde am 10. September 2016 in die Studie eingeschlossen. Die Studie hat eine Laufzeit von acht Wochen (Screening) + 80 Wochen oder etwa 18½ Monate (Studiendauer).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
2	Einleitung & Hintergrund	Die FH ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die typischerweise eine lebenslange Behandlung erfordert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evolocumab bei Erwachsenen mit HeFH und HoFH wurde in klinischen Studien der Phase II und Phase III umfassend untersucht. Bei Patienten mit FH wird der pathogene, kumulierte LDL-C-Wert, der für das kardiovaskuläre Risiko der Patienten maßgeblich ist, aufgrund der nahezu fehlenden (HoFH) bzw. drastisch reduzierten (HeFH) LDL-Rezeptorfunktion deutlich früher erreicht als bei gesunden Personen. Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse ist damit eine frühzeitige und konsequente Therapie zur Reduktion des LDL-C-Wertes unerlässlich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit HoFH wurde in den Studien 20110233 und 20110271 untersucht. Dabei bestätigte Evolocumab sein Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil und senkte den LDL-C-Wert und andere Lipidparameter bei Patienten im Alter von 12–17 Jahren. Die Studie 20120124 (HAUSER-OLE) ist darauf ausgelegt, die Behandlung mit Evolocumab über einen längeren Zeitraum (80 Wochen) bei Patienten mit HeFH und HoFH im Alter von 10 bis 17 Jahren zu beobachten und zusätzliche Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, zu gewinnen.
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wurde an 46 Zentren in 23 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, Brasilien, Brasilien, Griechenland, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Slowenien, Südafrika, Spanien, Schweiz, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika). Einschlusskriterien Schriftliche Einwilligung des Studienteilnehmers und / oder des gesetzlichen Vertreters. <u>Studienteilnehmer mit HeFH:</u> Patienten, welche die HAUSER-RCT ohne Auftreten eines schwerwiegenden behandlungsbezogenen UE beendet hatten, konnten in die Langfristbeobachtungsstudie HAUSER-OLE übertreten. <u>Studienteilnehmer mit HoFH:</u> • Alter 10 bis 17 Jahre • Diagnose einer HoFH mittels Gentest oder klinische Diagnose basierend auf einem LDL-C-Wert > 500 mg/dl im unbehandelten Zustand, zusammen mit entweder dem Auftreten von Xanthomen vor dem Alter von 10 Jahren oder dem Nachweis auf eine HeFH bei beiden Elternteilen.

		• Fettarme Diät und lipidsenkende Hintergrundtherapie. • Stabilität der lipidsenkenden Therapie für $\geq$ vier Wochen vor dem Screening. • Nüchtern LDL-C-Wert $\geq$ 130 mg/dl (3,5 mmol/l) und nüchtern Triglyzerid-Wert $<$ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) bei Screening. Ausschlusskriterien • Derzeitige Behandlung in einer anderen investigativen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung der Behandlung in einer anderen investigativen Studie außer der Studie HAUSER-RCT. • Weibliche Patienten nach der Menarche ohne Bereitschaft, während der Behandlung mit Evolocumab 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. • Bestehende Schwangerschaft, Stillzeit oder geplante Schwangerschaft während des Screenings, während der Behandlung mit Evolocumab oder Placebo und innerhalb von 15 Wochen nach Ende der Behandlung mit dem Prüfpräparat. • 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). • Nach bestem Wissen und Gewissen des Patienten und des Prüfarztes fehlende Verfügbarkeit des Patienten für protokollpflichtige Visiten oder Untersuchungen. • Bekannte Empfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder ihrer Hilfsstoffe, die während der Dosierung angewendet werden sollen, z. B. Carboxymethylcellulose. <u>Studienteilnehmer mit HoFH:</u> • Schwere Nierenfunktionsstörung, definiert als eGFR von $<$ 30 ml/min/1,73m² bei Screening. • Aktive Lebererkrankung oder hepatische Dysfunktion, definiert als AST oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $>$ zweifach des oberen Grenzwertes des Normbereichs (Upper Limit of Normal [ULN]), gemäß zentraler Laboranalyse bei Screening. • CK $>$ dreifach des ULN bei Screening. • Bekannte aktive Infektion oder größere hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Funktionsstörungen gemäß der Beurteilung des Prüfarztes. • Einnahme eines 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. • Anamnese oder Hinweise auf andere klinisch bedeutsame Störungen, Zustände oder Krankheiten oder geplante oder erwartete Eingriffe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Rekrutierung Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie HAUSER-OLE hatten die HeFH-Patienten (Rollover) die Studie HAUSER-RCT abgeschlossen und Evolocumab oder Placebo über 24 Wochen, jeweils zusätzlich zu einer zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät, erhalten. Die HeFH-Patienten sollten sich zum Zeitpunkt der Visite in Woche 24 (Ende der Studie [„End Of Study“, EOS]) in die Studie HAUSER-OLE einschreiben. Die HeFH-Patienten wurden nach den Behandlungsgruppen kategorisiert, in welche sie in der Studie HAUSER-RCT randomisiert wurden. Zusätzlich wurden HoFH-Patienten im Alter von 10–17 Jahren rekrutiert: • Rollover HeFH-Patienten, in HAUSER-RCT randomisiert zu Evolocumab (n = 101). • Rollover HeFH-Patienten, in HAUSER-RCT randomisiert zu Placebo (n = 49). • <i>De novo</i> HoFH-Patienten (n = 13).
4	Interventionen	Intervention 420 mg Evolocumab s. c. einmal pro Monat zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät. Evolocumab 420 mg wurde als sterile, konservierungsmittelfreie Lösung in Form von drei mechanisch vorgefüllten Einweg-AI / Pen je 140 mg (1,0 ml) subkutan oder als AMD, je nach Verfügbarkeit), welcher 420 mg (3,5 ml) Evolocumab enthält, angewendet. Es sind keine Dosisanpassungen zulässig. Falls ein Patient nach Einschätzung des Prüfarztes eine bestimmte Dosis nicht verträgt, muss dieser Patient die Behandlung abbrechen, aber bis zum Ende der Studie alle weiteren Studienuntersuchungen, -abläufe und -prozeduren wahrnehmen. Die Anwendung der Studienmedikation erfolgt an Tag eins, nachfolgend alle vier Wochen und letztmalig in Woche 76. An Tag eins, in den Wochen vier, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 muss die Anwendung der Studienmedikation am Studienzentrum stattfinden. Der Patient (oder ein Bevollmächtigter, wenn es sich nicht um einen qualifizierten Angehörigen eines Gesundheitsberufs handelt) muss die Kompetenz bei der Anwendung der subkutanen Injektionen nachgewiesen haben, bevor die Selbstinjektion erlaubt ist. Die Anwendung der subkutanen Injektion, falls während einer Studienvisite durchgeführt, muss nach der Untersuchung der Vitalparameter, dem Elektrokardiogramm (EKG), Cogstate Battery Tests, cIMT-Bildgebung, Blutabnahme und Lipidapherese erfolgen. Die Lipidapherese ist nur bei Patienten mit HoFH erlaubt; die Blutabnahme muss vor der Lipidapherese erfolgen. Nach der Anwendung bei der ersten Dosierungsvisite müssen die Studienteilnehmer mindestens 30 Minuten lang zur Beobachtung bleiben. Hintergrundtherapie Gemäß den Einschlusskriterien mussten die Patienten zum Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Randomisierung eine optimierte lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät erhalten. Dies umfasste mindestens ein Statin in der optimierten Dosis und konnte z. B. in Kombination mit Ezetimib angewendet werden. Patienten mit einer HoFH durften ebenfalls eine begleitende Lipidapherese erhalten. 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 vier Wochen vor dem Screening beibehalten werden. HoFH-Patienten mussten bei Screening eine fettarme Diät einhalten und lipidsenkende Therapie, wie z. B. Statine, Cholesterin-resorptionshemmer, Gallensäurebinder, Nikotinsäure oder Kombinationen dieser, einnehmen.
5	Ziele	Primäres Studienziel Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab (s.c.) zusätzlich zu einer optimierten lipidsenkenden Therapie und fettarmen Diät. Sekundäre Studienziele Untersuchung folgender Parameter bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit HeFH oder HoFH jeweils nach einer 80-wöchigen Evolocumab-Behandlung. • Absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes gegenüber dem Studienbeginn. • Prozentuale Veränderung des nicht-HDL-C-Wertes, ApoB, Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnisses und dem ApoB / ApoA1-Verhältnisses gegenüber dem Studienbeginn • Veränderung der Steroidhormone und der Inzidenz abnormaler Muskel- und Leberenzymwerte. • cIMT. • Wachstums- und Pubertätsentwicklungsparameter. • Kognitive Funktion, bewertet anhand des Cogstate Battery Tests, zu jeder planmäßigen Visite gegenüber Studienbeginn. Explorative Studienziele • Veränderung und der prozentualen Veränderung je gemessenem Zeitpunkt des LDL-C-Wertes, Gesamtcholesterin, nicht-HDL-C-Wertes, ApoB, Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnisses, ApoB/ApoA1-Verhältnisses, der Triglyzeride, VLDL-C-Wertes, HDL-C-Wertes, ApoA1. • Veränderung zu den gemessenen Zeitpunkten des PCSK9-Wertes und des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP). • Inzidenz abnormaler neurologischer Untersuchungsbefunde • Untersuchung der Beziehung zwischen neuartigen und etablierten biochemischen kardiovaskulären und Lipid-Biomarkern sowie den Wirkungen von Evolocumab. • Mögliche Korrelationen von Studiendaten, einschließlich des Therapieansprechens auf Evolocumab bei genetischer Variation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Marker von PCSK9, LDL-Rezeptor-Umsatz, dem Cholesterinstoffwechsel, Entzündungen und der Plaquestabilität bei Studienteilnehmern mit Bereitschaft die optionale pharmakogenetische Analyse durchzuführen
6	Zielkriterien	Primärer Endpunkt Behandlungsbedingte UE in Woche 80 Sekundäre Endpunkte: • Veränderung (in %) zwischen Studienbeginn und Woche 80: ○ LDL-C ○ Nicht-HDL-C ○ ApoB ○ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis ○ ApoB/ApoA1-Verhältnis • Veränderung des LDL-C-Wertes gegenüber des Studienbeginns zu Woche 80 • Veränderung der Steroidhormone zwischen Studienbeginn und Woche 80 • Veränderung abnormaler Muskel- und Leberenzymwerte (CK, AST oder ALT) zwischen Studienbeginn und Woche 80 • Veränderung der cIMT zwischen Studienbeginn und Woche 80 • Veränderung des Wachstums (Größe und Gewicht) und der Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadium) zwischen Studienbeginn und Wochen 24, 48 sowie 80 • Cogstate Battery Test Explorative Endpunkte • Absolute und prozentuale Veränderung folgender Parameter gegenüber Studienbeginn bei jeder planmäßigen Visite: ○ LDL-C-Wert ○ Gesamtcholesterin ○ Nicht-HDL-C-Wert ○ ApoB ○ Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis ○ ApoB/ApoA1-Verhältnis ○ Triglyzeride ○ VLDL-C-Wert ○ HDL-C-Wert ○ ApoA1 ○ Lp(a) • Veränderung folgender Parameter gegenüber Studienbeginn bei jeder planmäßigen Visite: ○ PCSK9 ○ hsCRP • Inzidenz abnormaler neurologischer Untersuchungsbefunde • Veränderung je Visite gegenüber Studienbeginn für die Komponenten des Cogstate Battery Tests

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Auswahl der Sicherheitslaborwerte und Vitalparameter bei jeder geplanten Beurteilung - Häufigkeit der Bildung von Anti-Evolocumab-Antikörpern (bindend und neutralisierend) - EKG-Parameter (wie RR-, PR-, QRS-, QT- und QTc-Intervalle) bei jeder geplanten Beurteilung - Serumkonzentration von Evolocumab bei jeder geplanten Visite
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Zur Fallzahlbestimmung wurde angenommen, dass etwa 124 pädiatrische Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht einem geschätzten Rollover von 70 % der HeFH Patienten aus der Studie HAUSER-RCT sowie etwa 10 Patienten mit HoFH, die <i>de novo</i> eingeschlossen werden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es fand keine Zuordnung statt (einarmlige, offene Studie). Patienten mussten mindestens eine Dosis Evolocumab erhalten haben, um in das FAS eingeschlossen zu werden. Die eingeschlossenen Patienten können in zwei Studienkohorten gegliedert werden: - HeFH-Patienten (Rollover aus der HAUSER-RCT und - HoFH-Patienten (<i>de novo</i> eingeschlossene Patienten) - Die HeFH-Patienten werden nach den Behandlungsgruppen kategorisiert, in welche sie in HAUSER-RCT randomisiert wurden. Alle Analysen werden wie folgt durchgeführt: - Rollover HeFH-Patienten, in HAUSER-RCT randomisiert zu Evolocumab. - Rollover HeFH-Patienten, in HAUSER-RCT randomisiert zu Evolocumab. <i>De novo</i> HoFH-Patienten Figure 8-1. Study Schema Max. 8 weeks Timepoint: Day 1 Week 4 Week 12 Week 24 Week 36 Week 48 Week 60 Week 72 Week 80 Study Site IP Admin: ▲ Study Visit: ● SC IP Administration at study site: ▲ EOS = End of Study; HeFH = Heterozygous Familial Hypercholesterolemia; HoFH = Homozygous Familial Hypercholesterolemia; IP = Investigational Product; QM = every 4 weeks; SC = subcutaneous
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (einarmlige, offene Studie).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	Analysepopulation, Subgruppen und Kovariate FAS: Das FAS umfasste alle Patienten mit HeFH aus der Studie HAUSER-RCT, die in diese Studie aufgenommen wurden, sowie alle Patienten mit HoFH, die in diese Studie neu eingeschlossen wurden und jeweils Evolocumab erhalten haben. Sofern nicht anders angegeben, war das FAS das Standard-Analyseset in dieser Studie. Die Daten wurden nach Kohorte (HeFH und HoFH) zusammengefasst. Kovarianz- oder Subgruppenanalysen sind nicht geplant. Hypothese Die primäre Hypothese lautet, dass Evolocumab eine gute Verträglichkeit aufweist, wenn es zusätzlich zur Standardbehandlung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH oder HoFH angewendet wird. Die Auswertungen erfolgen rein deskriptiv. Es erfolgt keine formale Hypothesentestung. Interimsanalyse Die vorliegende Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer entweder 28 Wochen mit Evolocumab behandelt worden waren oder die Teilnahme vorzeitig beendet hatten. • Einschluss des ersten Patienten: 10.09.2016 • Letzte Visite vor Datenbankschluss für die Interimsanalyse: 28.05.2020 • Datenschnitt der vorliegenden Interimsanalyse: 08.06.2020 • Datenbankstand für die vorliegende Interimsanalyse: 29.07.2020 Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv, weder eine Imputation fehlender Werte noch ein Testen statistischer Hypothesen war geplant. Die Studie HAUSER-OLE wird unabhängig von den Resultaten der Interimsanalyse bis zum Ende durchgeführt (Primäranalyse), es wurden keine Abbruchregeln („stopping rules“) z. B. hinsichtlich Wirksamkeitszielen oder Ereigniszahlen definiert. Primäranalyse Die Primäranalyse wird erfolgen, wenn alle in die Studie eingeschriebenen Patienten entweder alle geplanten Visiten bis einschließlich Woche 80 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet haben. Die Primäranalyse wird eine Schätzung für alle Endpunkte umfassen, eine formale Hypothesentestung erfolgt nicht. Analysemethoden Die statistischen Analysen in dieser offenen Studie erfolgen deskriptiv. Inferenzstatistische Schlussfolgerung oder die Imputation fehlender Werte sind nicht vorgesehen. Demographische und krankheitsbezogene Patientencharakteristika werden zusammenfassend berichtet. Aggregierte Auswertungen für kontinuierliche Variablen umfassen die Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung oder Standardfehler, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. Für kategoriale Variablen werden die Häufigkeit und der Prozentsatz angegeben. Innerhalb jeder Kohorte (HeFH und HoFH) wurden die Patienten danach zusammengefasst, ob die Patienten an der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		HAUSER-RCT teilgenommen hatten und, sofern zutreffend, zu welchem Studienarm sie in HAUSER-RCT randomisiert worden waren. Primärer Endpunkt Die Zuordnung aller UE zu SOC und PT erfolgte mittels MedDRA, Version 23.0. Die Inzidenz an behandlungsbedingten UE wurde tabellarisch nach SOC und PT erfasst. Die Inzidenz an tödlich verlaufenden UE, SUE, gerätebezogenen UE, UE, die zum Therapieabbruch von Evolocumab führen, und signifikanten therapiebedingten UE wurde ebenfalls zusammengefasst. Die Inzidenz behandlungsbedingter UE, SUE, UE, die zu Therapieabbruch führen, und tödlich verlaufender UE wird in alphabetischer Reihenfolge nach SOC und PT tabellarisch dargestellt. Weiterhin werden Zusammenfassungen behandlungsbedingter UE und SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten nach PT auftreten, in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit berichtet. Die Inzidenz folgender UE im Zusammenhang mit lipidsenkenden Therapien wird nach Kategorie und PT zusammengefasst: • Reaktionen an der Injektionsstelle • Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen Weiterhin zusammenfassend dargestellt werden auch neurokognitive Ereignisse. Sekundäre Endpunkte Die Veränderungen der Lipidparameter (LDL-C, Nicht-HDL-C, ApoB, Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis und ApoB/ApoA1-Verhältnis) werden deskriptiv zusammengefasst. Gleiches gilt für die Veränderung der Steroidhormonspiegel (FSH, LH, ACTH, DHEA-S, Cortisol, Estradiol bei Frauen, Testosteron bei Männern). Die Wechsel des Tanner-Stadiums von Studienbeginn im Vergleich zu den Wochen 24, 48 und 80 wird nach Studienkohorte, Behandlung in der vorangegangenen Studie und Geschlecht zusammengefasst. Explorative Endpunkte Die explorativen Endpunkte werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Darüber hinaus wird auch eine Shift-Tabelle für hsCRP bereitgestellt, für Werte zu Studienbeginn bis zum maximalen Wert nach Studienbeginn (< 1, 1–3, > 3 mg/l)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	In die Studie HAUSER-OLE wurden 150 pädiatrische HeFH-Patienten eingeschlossen, welche die vorangegangene Studie HAUSER-RCT abgeschlossen hatten. Von diesen waren in der Studie HAUSER-RCT 101 Patienten zu Evolocumab und 49 Patienten zu Placebo randomisiert worden. Zudem wurden 13 pädiatrische HoFH-Patienten neu in die Studie aufgenommen. Ein HoFH-Patient erhielt kein Evolocumab und wurde nicht in das FAS aufgenommen. Insgesamt erhielten 162 Studienteilnehmer mindestens eine Dosis Evolocumab. Diese bilden das FAS. a) In HAUSER-OLE aufgenommene Patienten • HeFH-(Rollover) Patienten aus HAUSER-RCT: n = 150 ○ Davon in HAUSER-RCT zu Evolocumab randomisiert: n = 101 ○ Davon in HAUSER-RCT zu Evolocumab randomisiert: n = 49 • HoFH-(<i>de novo</i>) Patienten : n = 13 b) Studienteilnehmer, die in HAUSER-OLE Evolocumab erhielten: • HeFH-(Rollover) Patienten aus HAUSER-RCT: n = 150 • HoFH-(<i>de novo</i>) Patienten: n = 12 Siehe hierzu Abbildung 4 und Abbildung 5
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient wurde am 10. September 2016 in die Studie eingeschlossen. Die Studie hat eine Laufzeit von Laufzeit von acht Wochen (Screening) + 80 Wochen oder etwa 18,5 Monate (Studiendauer). • Einschluss des ersten Patienten: 10.09.2016 • Letzte Visite vor Datenbankschluss für die Interimsanalyse: 28.05.2020 • Datenschnitt der vorliegenden Interimsanalyse: 08.06.2020 • Datenbankstand für die vorliegende Interimsanalyse: 29.07.2020 Beim vorliegenden Datenschnitt handelt es sich um eine Interimsanalyse. Die Studie wird wie geplant fortgeführt.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Insgesamt wurden 163 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 162 Patienten mindestens eine Dosis von Evolocumab und wurden in das FAS eingeschlossen. Ein Patient wurde aus der FAS ausgeschlossen, da dieser Patient keine Dosis Evolocumab erhalten hatte. Die Darstellung der dem AWG zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden,	Keine Angaben verfügbar (einarmsige Studie).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	In die Analysen wurden insgesamt 162 Patienten (FAS) eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden weder Kovarianz- noch Subgruppenanalysen durchgeführt.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Daten aus der Interimsanalyse zeigen, dass Evolocumab in der Population der pädiatrischen Patienten mit HeFH und HoFH zu klinisch bedeutsamen Senkungen des LDL-C-Wertes und anderer Lipidparameter führte. Es wurden keine Sicherheitssignale identifiziert. Die Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit stimmen mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Evolocumab überein. Für weitere Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit wird auf Abschnitt 4.3.2.3.3 verwiesen.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt sind die Ergebnisse der Studie den deutschen Versorgungskontext und die Zielpopulation des vorliegenden AWGes übertragbar.
22	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
a: nach TREND 2004 [Des Jarlais 2004] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [Amgen 2021b, Amgen 2020a, Amgen 2020b]		

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

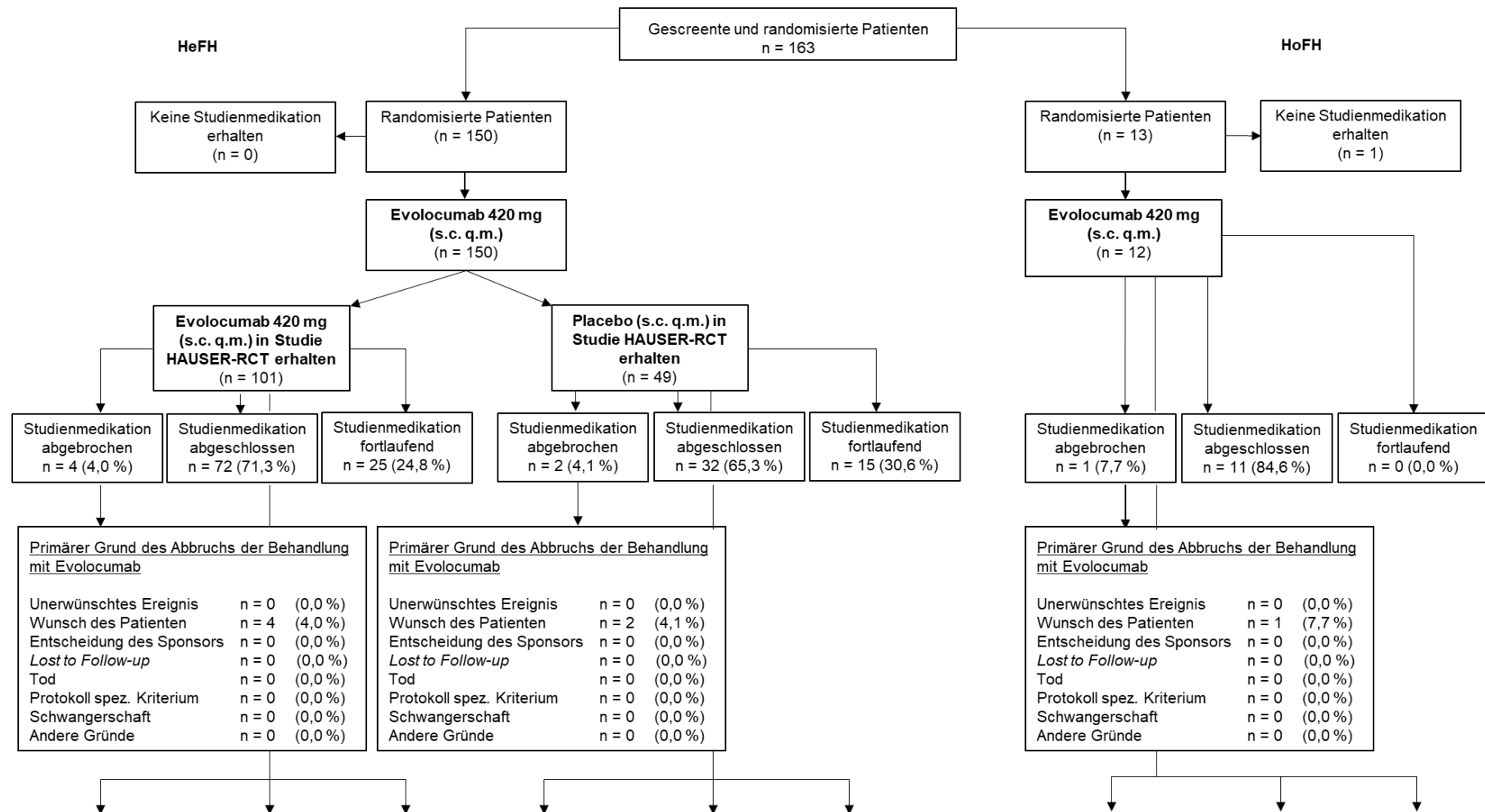


Abbildung 4: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HAUSER-OLE

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

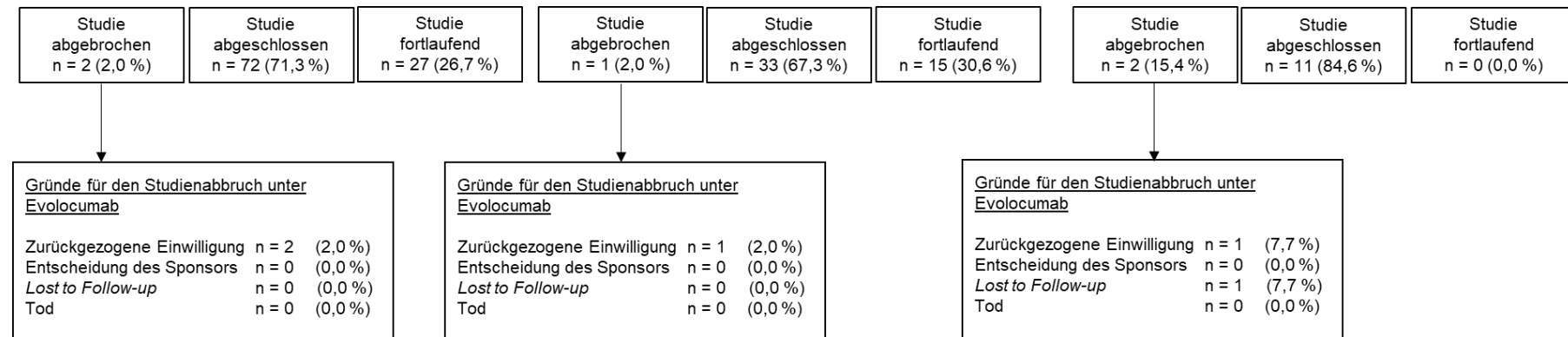


Abbildung 5: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HAUSER-OLE (Fortsetzung)

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. Quellspezifische 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 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAUSER-OLE

Studie: HAUSER-OLE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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) [Amgen 2021b]	A
Statistical Analysis Plan: 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). Version 2.0 [Amgen 2020b]	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-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen. (A/B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen. (A/B)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen. (A/B)

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von Patienten. (A/B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. (A/B)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A/B)

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (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:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, dass alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung mit Evolocumab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. (A/B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet. (A/B)

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B)

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, dass alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung mit Evolocumab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. (A/B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet. (A/B)

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B)

Endpunkt: Neurokognitive Funktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, dass alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung mit Evolocumab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. (A/B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet. (A/B)

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B)

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, dass alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung mit Evolocumab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. (A/B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet. (A/B)

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAUSER-OLE ist eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
