

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evinacumab (Evkeeza[®])

Ultragenyx Germany GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab
einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer
Hypercholesterinämie (HoFH)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	43
4.2.1 Fragestellung	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	50
4.2.3 Informationsbeschaffung	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	85
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	90
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	95
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	97

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	97
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	97
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	97
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	98
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	98
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	101
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	102
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	103
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	103
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	104
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	105
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	112
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	112
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	113
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	113
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	114
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	147
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.1	LDL-C-Reduktion – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.3.2	Veränderung weiterer Blutlipide – weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.3.3	Veränderung der Apolipoproteine – weitere Untersuchungen	164
4.3.2.3.3.4	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen – weitere Untersuchungen... ..	168
4.3.2.3.3.5	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen – weitere Untersuchungen.....	172
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	176
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	194
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	195
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	195
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	199

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	218
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	218
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	218
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	219
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	219
4.6	Referenzliste.....	220
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		228
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		235
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		238
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		242
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		251
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		254

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche zu Evinacumab (Evkeeza®).....	20
Tabelle 4-2: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung LDL-C-Plasmaspiegels relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt den Endpunkt LDL-C-Reduktion – Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Übersicht über die UE und UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	36
Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Auftreten von UE nach Schweregrad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-10: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	52
Tabelle 4-11: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-12: Patientenzahlen der in der R1500-CL-17100-Studie für den primären Endpunkt a priori definierten Subgruppen je Merkmal	78
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	96
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	96
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	99
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	100
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	100
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	102
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	103
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	103
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	103

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika zur Baseline, Pooled Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika – Diagnose und Genotypisierung, Safety Analysis Set für Teil A und ITT-Population für Teil B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	119
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika – Blutlipide, Pooled Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika, Pooled Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-48: Begleitende pharmakologische lipidsenkende Therapien (ATC-Klassen und <i>Preferred Terms</i>) in der Studie R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)	125
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika der Lipoprotein-Apherese, Safety Analysis Set für Teil A, ITT-Population für Teil B, Safety Analysis Set für Teil C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	126
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika – Studienmedikation, Safety Analysis Set für Teil A, ITT-Population für Teil B, Pooled Safety Analysis Set für Teil C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-51: Darstellung der Disposition der Studienteilnehmer in der Studie R1500-CL-17100	134
Tabelle 4-52: Begleitmedikation mit Ausnahme von lipidsenkenden Therapien (ATC-Klassen) in der Studie R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)	137
Tabelle 4-53: Bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie R1500-CL-17100	139

Tabelle 4-54: Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien (LA ausgeschlossen) in der Studie R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)	140
Tabelle 4-55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	149
Tabelle 4-57: Operationalisierung von LDL-C-Reduktion – weitere Untersuchungen	151
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LDL-C-Reduktion in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion – absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion – Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 8, 16, 24 und 48 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung weiterer Blutlipide – weitere Untersuchungen	156
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – absolute und prozentuale Veränderung von Gesamtcholesterin relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der Apolipoproteine – weitere Untersuchungen	164
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Veränderung der Apolipoproteine in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Apolipoproteine – absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ – weitere Untersuchungen ...	168
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen“ – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-75: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-77: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-78: Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei mindestens 10 % der Patienten, nach primärer SOC und PT	182
Tabelle 4-79: Auftreten von UE nach primärer SOC, PT und maximalem Schweregrad	183
Tabelle 4-80: Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE), nach primärer SOC und PT	186
Tabelle 4-81: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-82: Immunogenität (Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern) während weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	192
Tabelle 4-84: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-85: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidity) – absolute und prozentuale Veränderung LDL-C-Plasmaspiegels relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-86: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt den Endpunkt LDL-C-Reduktion – Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-87: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidity) – absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-88: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidity) – absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208

Tabelle 4-89: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-90: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Übersicht über die UE und UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-91: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Auftreten von UE nach Schweregrad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	218
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	252
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R1500-CL-17100	255

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	94
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT	111

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antibody
AESI	Adverse Event of Special Interest
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssysteme
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANGPTL3	Angiotensin Like Protein 3
Apo-A1	Apolipoprotein-A1
<i>APOB</i>	Apolipoprotein-B-Gen
Apo-B	Apolipoprotein-B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CIOMS	Council for Organizations of Medical Sciences
CK	Kreatin-Kinase
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Creatine phosphokinase
C-R	Concentration-Response
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate use program
CVD	Cardiovascular Disease
DBTP	Double-Blind Treatment Period
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
e.V.	Eingetragener Verein

Abkürzung	Bedeutung
EAP	Early access program
EAS	European Atherosclerosis Society
EC	Ethikkommission
EG	Europäische Gemeinschaft
ELIPSE	Evinacumab Lipid Studies
EMA	European Medicines Agency
EPA	Eicosapentaensäure
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EUCTR	European Union Clinical Trails Register
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	HämoglobinA1c
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH	Heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HMG-CoA-Inhibitor	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Inhibitor
HoFH	Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie
i.v.	intravenös
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trails Registry Platform
IMDC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
KHK	koronarer Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	Lipoprotein-Apherese
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDL-R	Low-Density-Lipoproteinrezeptor
LDLRAP1	Low-Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1
<i>LDLR</i> -Gen	Low-Density-Lipoproteinrezeptor-Gen
LLT	Lowest Level Term
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LPL	Lipoproteinlipase
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MAR	Missing at random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligram
MI	Myokardinfarkts
MID	Minimal important difference
mITT	Modified- Intention To Treat
MMRM	Mixed Effect Model With Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NAb	neutralisierender Antikörper
NCT	National Clinical Trial
nmol/l	Nanomol pro Liter
OLTP	Open-Label Treatment Period
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCSK9-Inhibitoren	Proproteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9-Inhibitoren
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PMM	Pattern Mixture Model
PsycINFO	Psychotherapeuten-Suchmaschine
PT	Preferred Terms nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
THERAP.	Therapeutischen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberen Grenze des Normalwertes
VerfO	Vefahrensordnung
VLDL	Very low-Density-Lipoprotein
WHO	World Health Organization
WOCBP	Women of childbearing potential
WOCBP	Women of childbearing potential
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Patientenpopulation

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Evinacumab (Evkeeza®) dar. Gemäß Produktinformation wird Evinacumab (Evkeeza®) angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (engl. low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) (1). Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH (2). Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem vorliegenden Anwendungsgebiet B. Dabei sollten die Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten haben (1). Dementsprechend umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne Lipoprotein-Apherese (LA) (3).

Die HoFH ist eine seltene und schwere genetische Erkrankung, die zu stark erhöhtem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) führt (4). Bei der HoFH ist die Aufnahme von LDL über den LDL-Rezeptor in die Leber stark beeinträchtigt. Die Ursache hierfür ist bei etwa 90 % aller HoFH-Patienten eine Mutation im *LDLR*-Gen (5).

Infolge der chronisch massiv erhöhten LDL-C-Werte ist HoFH durch eine schon im Kindesalter einsetzende Atherosklerose gekennzeichnet (6, 7). Unbehandelt entwickeln die meisten FH-Patienten aufgrund ihrer stark erhöhten LDL-C-Werte vor dem 20. Lebensjahr eine Atherosklerose und sie überleben im Allgemeinen nicht länger als bis zum 30. Lebensjahr (8). Frühzeitige, vor allem koronare Manifestationen atherosklerotischer Plaques bestimmen die Prognose der HoFH-Patienten (8). Bei HoFH-Patienten besteht zudem ein kausaler Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Wert und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (6, 7).

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel Evinacumab wirkt als Inhibitor des Lipidstoffwechselregulierenden Proteins *Angiopoietin-Like Protein 3* (ANGPTL3) und führt dadurch zu einer vom LDL-Rezeptor unabhängigen Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (4, 6, 9, 10). Evinacumab ist die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-

medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird (11).

Evinacumab wird als intravenöse (i.v.) Infusion monatlich (alle vier Wochen) in einer Dosierung von 15 mg je kg Körpergewicht verabreicht (1). Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA (1).

Vergleichstherapie

Das vorrangige Ziel der HoFH-Behandlung ist die langfristige Senkung der LDL-C-Werte mit einer Kombination aus multiplen pharmakologischen Wirkstoffen wie bislang Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren sowie der Lipoprotein-Apherese (LA) als nicht-medikamentöse Behandlungsoption (6, 12-14), um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern.

Meist werden auch durch die Kombination der maximal verträglichen, aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht (6, 10, 15). Im Regelfall wird daher die LA zusätzlich als nicht-medikamentöse Behandlungsoption eingesetzt (15-20). Erfahrungsgemäß ist das übliche Behandlungsintervall bei schwerer Hypercholesterinämie eine LA-Sitzung pro Woche. Da es in den Tagen nach den LA-Sitzungen zu einem individuell unterschiedlich raschen Wiederanstieg von LDL-C kommt, ist das Behandlungsintervall dem anzustrebenden mittleren LDL-C-Zielwert ggf. anzupassen (11). Aus der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) für die therapeutische Apherese (2023) wie auch aus dem G-BA-Beschluss für Evolocumab bei HoFH-Patienten in einem Alter von 10 bis 11 Jahren (2022) geht hervor, dass eine wöchentliche LA für Kinder und Jugendliche mit HoFH der regulären Frequenz entspricht (11, 21, 22). Aufgrund der für die HoFH charakteristisch sehr hohen LDL-C-Werte, trotz einer maximal tolerierten medikamentösen lipidsenkenden Therapie, ist oft jedoch mehr als eine LA pro Woche erforderlich (11, 19, 23, 24).

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist als zVT für die Zielpopulation von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet B (Behandlung von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) daher eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese zu bestimmen (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1).

Studientypen

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige einarmige offene Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von fünf bis 11 Jahren. Sie umfasst die drei Studienteile A, B und C. Teil A entspricht einer Phase 1b-Studie und dient zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD). Die Teile B und C entsprechen der Phase 3 und dienen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab.

In dem vorliegenden Dossier beschrieben und zur Nutzenbewertung herangezogen werden die gepoolten Analysen aus den Studienteilen B und C. Bei den gepoolten Analysen handelt es sich um die kumulative Darstellung der Studiendaten aller Patienten, die an dem Studienteil B und/oder C teilgenommen haben. Zu den gepoolten Analysen gehören somit die Daten der Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Studienteil C sowie der Patienten aus Studienteil B während ihrer Teilnahme an den Studienteilen B und C.

Die Patientenpopulation der gepoolten Analysen besteht zum einen aus sechs Patienten, die in Studienteil A die Studie begonnen haben und anschließend alle an Studienteil C teilnahmen, sowie aus 14 Patienten, die in Studienteil B der Studie begannen und ebenfalls alle im Anschluss an Studienteil C teilgenommen haben. Insgesamt wurden demnach 20 Patienten in die gepoolte Analyse der Studienteile B und C eingeschlossen.

Der Studienteil A diente ausschließlich der Bestimmung der PK und PD. Aus diesem Grund erhielten die Patienten in Studienteil A lediglich eine Einzeldosis des Studienmedikaments, was nicht einer Behandlung gemäß Produktinformation entspricht und dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird (1). Auf die Behandlung mit der Einzeldosis folgte eine 16-wöchige Beobachtungsphase. Aufgrund dieser langen Zeit, die zwischen der Einzeldosis und dem Beginn von Studienteil C lag, werden die Patienten zu Beginn von Studienteil C als naiv gegenüber dem Studienmedikament betrachtet. Ab dem Studienteil C erhielten die Patienten aus Studienteil A das Studienmedikament gemäß der Produktinformation (15 mg/kg IV Q4W). Demzufolge wird für die Patienten, die an Studienteil A teilgenommen haben, nur die Studienphase C als relevant eingeschätzt, im vorliegenden Dossier beschrieben und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Patienten, die in Studienteil B in die Studie eintraten, erhielten von Beginn an das Studienmedikament gemäß der Produktinformation (15 mg/kg IV Q4W) (1) und wurden in Studienteil C ohne Unterbrechung weiter behandelt. Somit werden für diese Patienten für die Nutzenbewertung die Daten aus den Studienteilen B und C herangezogen.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet B werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern anhand der UE, die zum Tod führten, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben.

Morbidität

- LDL-C-Reduktion: Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels, gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline sowie Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation;

- Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline;
- Veränderung der Apolipoproteine gemessen anhand der prozentualen und absoluten Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels relativ zur Baseline;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 135 mg/dl;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 115 mg/dl.

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE);
- Immunogenität: Anti-drug Antibody (ADA)-Status der Studienteilnehmer.

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über eine umfassende bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EUCTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der World Health Organization (WHO). Zudem wurden Datenquellen auf der Seite des G-BA, der European Medicines Agency (EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) gesucht. Es erfolgte eine Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Evinacumab darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie R1500-CL-17100 dargestellt. Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der genannten klinischen Studie herangezogen sowie die Ergebnisse zusätzlicher post-hoc durchgeführter Analysen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche zu Evinacumab (Evkeeza®)

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH; ausreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	Andere Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Evinacumab (zu bewertendes Arzneimittel)	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichstherapie	Mindestens ein Statin und Ezetimib standen zur Verfügung	Lipidsenkende Therapie ohne Statin oder Ezetimib
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	Klinische Studie mit HoFH-Patienten, RCT bzw. weitere Untersuchung	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien
A6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Kürzer als 24 Wochen
A7	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial, Poster)
A8	Sprache	Deutsche oder englische Sprache	Andere Sprachen

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 der Phase 1b/3 wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F sowie

in der VerfO des G-BA genannten Kriterien bewertet (25). Aufgrund des offenen, einarmigen Designs der Studie R1500-CL-17100 ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Nichtsdestotrotz wurden zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene einzelne der in der VerfO des G-BA genannten Verzerrungsaspekte wie eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, die Umsetzung des ITT-Prinzips und sonstige Aspekte berücksichtigt (25).

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie erfolgte für die offene Phase 3-Studie R1500-CL-17100 anhand des TREND-Statements.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
Mortalität	-	-	-
Morbidität	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X ¹
		Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X ²
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 135 mg/dl	X ^P
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 115 mg/dl	X ^P	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-	-
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X ^S
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X ^S

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
		Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse; • Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen; • Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes; • Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen. 	X ^S
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X ^S
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt; X ^P : post-hoc Endpunkt			

In Tabelle 4-2 ist eine Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus der Studie R1500-CL-17100 mit Evinacumab dargestellt. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evinacumab werden demnach folgende patientenrelevante Endpunkte aus der Studie R1500-CL-17100 herangezogen:

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern anhand der UE, die zum Tod führten, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben.

Morbidität

- LDL-C-Reduktion: Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels, gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline sowie Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation;
- Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline;
- Veränderung der Apolipoproteine gemessen anhand der prozentualen und absoluten Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels relativ zur Baseline;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 135 mg/dl;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 115 mg/dl.

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE);
- Immunogenität: Anti-drug Antibody (ADA)-Status der Studienteilnehmer.

Sensitivitätsanalysen

Für die Studie R1500-CL-17100 waren für die primäre Wirksamkeitsanalyse der prozentualen Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes relativ zur Baseline in Teil B eine Analyse auf Basis eines *Mixed Effect Model With Repeated Measures* (MMRM) und eine On-treatment-Analyse als Sensitivitätsanalysen für die primäre Wirksamkeitsanalyse a priori vorgesehen und durchführbar. Für die gepoolten Analysen aus den Studienteilen B und C waren a priori keine Sensitivitätsanalysen geplant.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den primären Endpunkt von Teil B der Studie R1500-CL-17100 „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ wurden a priori geplante Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich);
- Alter (≥ 5 bis < 10 Jahre, ≥ 10 bis < 12 Jahre);
- Ethnie (Weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner von Amerika oder indigene Völker Alaskas, sonstige);
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, nicht spezifiziert);
- Baseline Apherese Status (ja, nein);
- Rezeptor-negative Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen (ja, nein);
- LDLR-Aktivität (null/null, nicht null/null).

In diesem Dossier werden jedoch keine der a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe zu erfüllen. Für die gepoolten Daten der Teile B und C, die die hauptsächliche Datenquelle für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab im Anwendungsgebiet B darstellen, waren keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen. Zudem lagen auch hier die Patientenzahlen unter 10 Patienten pro resultierender Subgruppe, so dass für den gepoolten Teil der Studie auch post-hoc keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

Meta-Analysen und Indirekte Vergleiche

Da für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren nur die Studie R1500-CL-17100 vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Da durch die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern keine geeignete Studie mit der zVT identifiziert werden konnte, wurden auch keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**Ergebnisse zu Morbidität****LDL-C-Reduktion (Pooled Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung LDL-C-Plasmaspiegels relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
R1500-CL-17100			
Woche 24			
n	20	20	
MW (SD)	-141,4 (120,43)	-45,0 (35,68)	
95 % - KI	(-197,76; -85,04)	(-61,73; -28,33)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48			
n	16	16	
MW (SD)	-131,1 (90,24)	-44,6 (20,97)	
95 % - KI	(-179,15; -82,98)	(-55,78; -33,43)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt den Endpunkt LDL-C-Reduktion – Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 24		
Anzahl der Patienten (%)	13/20 (65,0%)	
95%-KI ^b	(40,8%; 84,6%)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48		
Anzahl der Patienten (%)	6/16 (37,5%)	
95%-KI ^b	(15,2%; 64,6%)	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Das 95%-KI wurde mithilfe der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

Die Reduktion des LDL-C-Wertes wurde anhand der Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline bestimmt (Tabelle 4-3). Zudem wurden die Anteile der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gepoolten Gesamtpopulation ermittelt (Tabelle 4-4).

Die HoFH als angeborene Störung der Verstoffwechslung von LDL-C liefert einen eindeutigen Beleg für die kausale Rolle von LDL-C bei der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen (8, 26). Der im Blut nachweisbare biologische Marker LDL-C ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C grundsätzlich ein bewährter prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern (6, 27). Hieraus erschließt sich eindrücklich die Bedeutsamkeit der LDL-C-Reduktion hinsichtlich der Vermeidung einer sich verschlechternden Morbidität, die für HoFH-Patienten von unmittelbarer Relevanz ist. Die krankheitsspezifische exorbitante LDL-C-Erhöhung ist für die HoFH charakteristisch und stellt ein schwerwiegendes Symptom dar (6, 7).

Für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 zeigte sich bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute LDL-C-Reduktion -131,1 mg/dl (SD = 90,24; 95 %-KI [-179,15; -82,98]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen

Verringerung des LDL-C-Wertes von -44,6 % (SD = 20,97; 95 %-KI [-55,78; -33,43]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

In der Woche 8 war auch der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes mit 70,0 % bereits hoch und blieb mit einem Anteil von 65,0 % bis Woche 24 in einem ähnlich hohen Bereich. In der Woche 48 betrug der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes ($n = 6/16$) in der gepoolten Gesamtpopulation 37,5 % (95 %-KI [15,2; 64,6]). Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen gesenkt werden kann. Diese bedeutsame Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27, 28). Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich.

In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline sowie dem Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Veränderung weiterer Blutlipide (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidity) – absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
Non-HDL-C (mg/dl)			
Woche 24			
n	20	20	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
MW (SD)	-151,8 (123,44)	-45,5 (33,88)	
95 % - KI	(-209,52; -93,98)	(-61,39; -29,68)	

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
Parameter			
p-Wert ^b	-	< 0,0001	

Woche 48

n	16	16
MW (SD)	-141,1 (90,35)	-45,3 (19,72)
95 % - KI	(-189,27; -92,98)	(-55,80; -34,78)
p-Wert ^b	-	< 0,0001

Gesamtcholesterin (mg/dl)**Woche 24**

n	20	20
MW (SD)	-165,3 (121,26)	-45,8 (28,36)
95 % - KI	(-222,05; -108,55)	(-59,11; -32,56)
p-Wert ^b	-	< 0,0001

Nicht
quantifizierbarer
Zusatznutzen**Woche 48**

n	16	16
MW (SD)	-154,6 (90,73)	-44,7 (17,98)
95 % - KI	(-202,91; -106,22)	(-54,32; -35,15)
p-Wert ^b	-	< 0,0001

Lp(a) (nmol/l)**Woche 24**

n	20	20
MW (SD)	-40,0 (72,24)	-24,1 (27,34)
95 % - KI	(-73,81; -6,19)	(-36,92; -11,34)
p-Wert ^b	-	0,0009

Nicht
quantifizierbarer
Zusatznutzen**Woche 48**

n	16	16
MW (SD)	-48,2 (90,20)	-14,1 (23,92)
95 % - KI	(-96,25; -0,13)	(-26,89; -1,40)

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
p-Wert ^b	-	0,0319	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der absoluten und prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline für die gepoolte Gesamtpopulation gemessen (Tabelle 4-5).

Neben traditionellen Prädiktoren für ein CVD-Risiko wie bspw. familiäre CVD-Anamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen und Bluthochdruck zählen über das LDL-C hinaus Blutparameter wie Lp(a) zu weiteren wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (29). Die aufgeführten Blutlipide stehen direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit erhöhten LDL-C-Werten potenziert sich das Risiko zusätzlich.

Absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C

Für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 zeigte sich bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Non-HDL-C-Wertes $-141,1$ mg/dl (SD = 90,35; 95 %-KI [-189,27; -92,98]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes von $-45,3$ % (SD = 19,72; 95 %-KI [-55,80; -34,78]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

Absolute und prozentuale Veränderung von Gesamtcholesterin

Auch für das Gesamtcholesterin zeigte sich für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes blieb im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes $-154,6$ mg/dl (SD = 90,73; 95 %-KI [-202,91; -106,22]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes von $-44,7$ % (SD = 17,98; 95 %-KI [-54,32; -35,15]; $p < 0,0001$) entspricht.

Absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a)

Auch für das Gesamtcholesterin zeigte sich für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Lp(a)-Wertes ($p = 0,0001$). Auch in der Woche 24 wurde der Lp(a)-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in der gepoolten Gesamtpopulation gesenkt ($p = 0,0009$). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Woche 48 beobachtet. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Lp(a)-Wertes in der gepoolten Gesamtpopulation $-48,2$ nmol/l (SD = 90,20; 95 %-KI [-96,25; -0,13]), was einer statistisch signifikanten prozentualen Verringerung des Lp(a)-Wertes von $-14,1$ % (SD = 23,92; 95 %-KI [-26,89; -1,40]; $p = 0,0319$) entspricht.

Gesamtschau der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten darauf hin, dass der Non-HDL-C-Plasmaspiegel, der Gesamtcholesterin-Wert und auch der Lp(a)-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da Non-HDL-C (30), das Gesamtcholesterin (31) und Lp(a) (32-34) Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, ist die signifikante Reduktion der Plasmaspiegel dieser Blutlipide mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist hinsichtlich der Veränderung weiterer Blutlipide von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, und Lp(a) relativ zur Baseline daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Veränderung der Apolipoproteine (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
Woche 24			

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
n	20	20	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
MW (SD)	-74,7 (61,63)	-39,3 (29,44)	
95 % - KI	(-103,54; -45,86)	(-53,04; -25,49)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	
Woche 48			
n	16	16	
MW (SD)	-69,9 (43,38)	-38,3 (19,13)	
95 % - KI	(-93,05; -46,82)	(-48,48; -28,09)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline für die gepoolte Gesamtpopulation gemessen (Tabelle 4-6).

Für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 zeigte sich bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Apo-B-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Apo-B-Wertes -69,9 mg/dl (SD = 43,38; 95 %-KI [-93,05; -46,82]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung von -38,3 % (SD = 19,13; 95 %-KI [-48,48; -28,09]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten somit darauf hin, dass auch der Apo-B-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da Apo-B das strukturenbildende Apolipoprotein der LDL-Partikel ist, entspricht eine signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Dies unterstreicht erneut, dass das kardiovaskuläre Risiko von pädiatrischen HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich gesenkt werden

kann. Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist auch im Hinblick auf die Veränderung der Apolipoproteine von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen		
Woche 24		
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	12/20 (60,0%)	
95 % - KI ^c	(36,1%; 80,9%)	
p-Wert ^d	< 0,0001	
Woche 48		
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	6/16 (37,5%)	
95 % - KI ^c	(15,2%; 64,6%)	
p-Wert ^d	0,0041	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen		
Woche 24		
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^c	12/20 (60,0%)	
95 % - KI ^c	(36,1%; 80,9%)	
p-Wert ^d	< 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48		

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Parameter	(N=20)	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^e	6/16 (37,5%)	
95 % - KI ^c	(15,2%; 64,6%)	
p-Wert ^d	0,0041	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Wert von < 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (19) wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

c: Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

d: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test von Fisher für die Differenz des jeweiligen Anteils relativ zur Baseline bestimmt.

e: Der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (6) wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ wurde auf der Basis der laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegel bestimmt (Tabelle 4-7).

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. veröffentlicht (19). Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Wert von < 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

Zur Baseline erreichte in der gepoolten Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 kein Patient einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl bzw. erfüllte die Kriterien der DGfN aus dem Jahr 2019 nicht. Mit 70,0 % war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl erreichten und somit laut DGfN (2019) keine Apherese benötigten, bereits in Woche 8 statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 %KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für pädiatrische HoFH-Patienten (6). Demnach wurde der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl

für pädiatrische HoFH-Patienten (6) verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

In der gepoolten Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 erreichte zur Baseline kein Patient den empfohlenen LDL-C-Wert von < 115 mg/dl bzw. erfüllte die Kriterien der EAS aus dem Jahr 2023 nicht. Bereits nach 8 Wochen Evinacumab-Behandlung war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 115 mg/dl erreichten und somit laut EAS (2023) keine Apherese benötigten, mit 70,0 % statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 % KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

Gesamtschau der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden kann, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den von der DGfN im Jahr 2019 bzw. den aktuell von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden (6, 10, 11, 19). Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. den LDL-C-Zielwert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Dies spiegelt sich auch in den während des Studienteils C vorgenommenen Änderungen der Apheresefrequenz wider (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3.4). So wurde unter Behandlung mit Evinacumab die Apheresefrequenz am häufigsten von wöchentlich auf zweiwöchentlich reduziert (4/20 Patienten, 20,0 %). Bei 2/20 Patienten (10,0%) wurde die LA-Frequenz von zweiwöchentlich zu alle vier Wochen reduziert. Bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit sogar von wöchentlich auf alle vier Wochen reduziert. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit von zweiwöchentlich zu wöchentlich geändert.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6). Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist auch bei den Endpunkten, die die Anteile der Patienten darstellen, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, von einem medizinischen Zusatznutzen der

Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der Anteile an Patienten, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ergebnisse zu Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Übersicht über die UE und UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Übersicht über die UE		
Mindestens 1 UE, n (%)	20 (100 %)	
Mindestens 1 schwerwiegendes UE, n (%)	2 (10,0 %)	
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	0	
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte, n (%)	0	Kein Zusatznutzen
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	4 (20,0)	
Mindestens 1 mildes UE, n (%)	12 (60,0 %)	
Mindestens 1 moderates UE, n (%)	5 (25,0 %)	
Mindestens 1 schweres UE, n (%)	3 (15,0 %)	
UE von besonderem Interesse		
Anaphylaktische Reaktionen	0	
Allgemeine allergische Ereignisse	3 (15,0 %)	Kein Zusatznutzen
Mäßige oder schwere Infusionsreaktionen	1 (5,0 %)	

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Leber (Anstieg von ALT oder AST)	0	
Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung erfordern oder eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Abklärung erfordern	1 (5,0 %)	
Schwangerschaft	0	
Symptomatische Überdosierung mit dem Prüfpräparat	0	
Neurokognitive Ereignisse	0	
Neuaufreten von Diabetes	0	
Pankreatitis	0	

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLTG kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Auftreten von UE nach Schweregrad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 SOC	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)		
	Mild	Moderat	Schwer
Patienten mit mindestens 1 UE	12 (60,0%)	5 (25,0%)	3 (15,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,0%)	0	0
Herzerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	1 (5,0%)
Augenerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (50,0%)	2 (10,0%)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (45,0%)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (75,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (15,0%)	2 (10,0%)	0
Untersuchungen	5 (25,0%)	1 (5,0%)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,0%)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0
Produktprobleme	0	1 (5,0%)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (40,0%)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (15,0%)	0	0

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLTG kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die SOC sind alphabetisch sortiert und die PT nach absteigender Häufigkeit.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt (Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 Unerwünschte Ereignisse (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-90).

In der Studie R1500-CL-17100 trat bei 20/20 Patienten (100 %) der gepoolten Gesamtpopulation mindestens ein UE auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) erlitten lediglich 2/20 Patienten (10,0 %). Es wurden keine UE dokumentiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung oder zum Tod führten.

Die meisten UE, welche während der Studie mit pädiatrischen HoFH-Patienten auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens ein mildes und bei 5/20 Patienten (25,0 %) mindestens ein moderates UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 3/20 Patienten (15,0 %) auf. Bei den schweren UE handelte es sich bei jeweils 1/20 Patienten (5,0 %) um eine virale Gastroenteritis, einseitige Taubheit bzw. das SUE Tonsillitis. Keines dieser Ereignisse stand in Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Auch beim SUE Aortenklappenstenose, welches bei 1/20 Patienten (5,0 %) auftrat, bestand laut Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienbehandlung und beide SUE hatten keine Auswirkungen auf die Anwendung des Studienmedikaments.

Bei 4/20 Patienten (20,0 %) trat mindestens ein UE auf, welches im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (bei jeweils 1/20 Patienten (5,0 %) Kontaktdermatitis und Ausschlag, Fatigue, Abdominalschmerz und Übelkeit bzw. Schwellung an der Infusionsstelle). Alle im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetretenen UE waren von mildem Schweregrad und wurden als geklärt gemeldet.

In der gepoolten Gesamtpopulation erlebte zudem kein Patient eine anaphylaktische Reaktion. Bei 3/20 Patienten (15,0 %) traten allgemeine allergische Ereignisse auf. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat eine milde Infusionsreaktion in Form einer Schwellung an der Infusionsstelle auf. Keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Zudem war die Immunogenität bei den pädiatrischen HoFH-Patienten der Studie R1500-CL-17100 insgesamt gering und das Auftreten von ADA hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Evinacumab.

Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms sind jedoch keine Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Evinacumab im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit möglich, sodass für diese Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die HoFH ist eine seltene und schwere genetische Erkrankung, die zu stark erhöhtem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (LDL-C) führt (4). Bei der HoFH ist die Aufnahme von LDL-C über den LDL-Rezeptor in die Leber stark beeinträchtigt. Die Ursache hierfür ist bei etwa 90 % aller HoFH-Patienten eine Mutation im *LDLR*-Gen (36).

Eine unbehandelte HoFH kann bereits vor dem 20. Lebensjahr infolge der hohen LDL-C-Werte zum Auftreten von Atherosklerose, Aortenklappenerkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) führen. Die lebenslange Exposition mit extrem erhöhten Cholesterinwerten aufgrund der Erkrankung ist unmittelbar mit dem Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität verbunden (6, 27, 37, 38). Um die kumulative LDL-C-Belastung zu reduzieren, sollte die HoFH-Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (6, 39).

Das vorrangige Ziel der HoFH-Behandlung ist die langfristige Senkung der LDL-C-Werte mit einer Kombination aus multiplen pharmakologischen Wirkstoffen wie bislang Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren (für Kinder ab 10 Jahren) sowie der Lipoprotein-Apherese (LA) als nicht-medikamentöse Behandlungsoption (6, 12-14). Evinacumab wirkt als Inhibitor des Lipidstoffwechsel-regulierenden Proteins *Angiopoietin-Like Protein 3* (ANGPTL3) und führt dadurch zu einer vom LDL-Rezeptor unabhängigen Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (4, 6, 9, 10). Mit einer ausreichenden Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels kann neben der Verringerung der erkrankungsbedingten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse auch die LA als invasives und zeitaufwändiges Verfahren vermieden werden.

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH basiert auf den Ergebnissen der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 der Phase 1b/3, die der Evidenzstufe IV entspricht. Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 mit pädiatrischen Patienten ermöglichen trotz der Seltenheit der Erkrankung HoFH und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl, die bedeutenden therapeutischen Effekte sowie das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen zu demonstrieren.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion in der Studie R1500-CL-17100 eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels der pädiatrischen Patienten mit HoFH, die auch im weiteren Behandlungsverlauf bis Woche 48 bestehen blieb. Der LDL-C-Plasmaspiegel ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C ein bewährter prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu

verringern (6, 10, 15).(10, 27, 28). Die LDL-C-Reduktion als einer der wichtigsten Endpunkte in der Indikation HoFH ist daher von hoher Relevanz für die Patienten und spielt somit bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Evinacumab eine entscheidende Rolle. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline sowie dem Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, der jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt wurde. So konnte im Rahmen der Studie R1500-CL-17000 unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den von der DGfN im Jahr 2019 bzw. den aktuell von EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden (6, 10, 11, 19). Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6). Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten.

Ebenso konnte unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) sowie des Apo B-Wertes beobachtet werden, die über einen Zeitraum von 48 Wochen stabil bestehen blieb. Für die absolute bzw. prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) sowie des Apo B-Wertes relativ zur Baseline lässt sich daher jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

In der Studie demonstrieren die Ergebnisse zur Sicherheit außerdem deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Damit deckt Evinacumab

erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Apherese bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Daher ist von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Evinacumab, Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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.

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Evinacumab (Evkeeza[®]) dar.

Patientenpopulation

Evinacumab (Evkeeza[®]) wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) (1). Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH (2). Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet B.

Die Patientenpopulation der dreiphasigen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 zur Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH wurde bereits zu Studienbeginn mit der maximal tolerierten medikamentösen lipidsenkenden Therapie und je nach Bedarf auch mit LA behandelt (40). Dementsprechend sollen die Patienten auch gemäß der aktuellen Produktinformation vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten (1). Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Die seltene und schwere vererbte Fettstoffwechselstörung HoFH, deren klinische Symptome bereits im frühen Kindesalter auftreten, stellt ein erhebliches Gesundheitsrisiko für die Patienten dar und ist mit einer hohen Belastung verbunden. Die HoFH ist unbehandelt durch stark erhöhte LDL-C-Werte in einer Spanne zwischen 500 mg/dl bis hin zu über 1000 mg/dl gekennzeichnet (10). Die LDL-C-Plasmaspiegel sind bei HoFH im Vergleich zu HeFH mindestens doppelt und damit viermal so hoch wie normale LDL-C-Werte (7, 8, 26).

Infolge der chronisch massiv erhöhten LDL-C-Werte ist HoFH durch eine schon im Kindesalter einsetzende Atherosklerose gekennzeichnet (6, 7). Unbehandelt entwickeln die meisten FH-Patienten aufgrund ihrer stark erhöhten LDL-C-Werte vor dem 20. Lebensjahr eine Atherosklerose und sie überleben im Allgemeinen nicht länger als bis zum 30. Lebensjahr (8). Frühzeitige, vor allem koronare Manifestationen atherosklerotischer Plaques bestimmen die Prognose der HoFH-Patienten (8). Bei HoFH-Patienten besteht zudem ein kausaler Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Wert und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (6, 7). Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern.

Als physisch sichtbare Symptome können ab dem frühen Kindesalter kennzeichnende kutane Xanthome (extravaskuläre Cholesterinablagerungen) vornehmlich an den Streckseiten der Ellenbogen und Knie sowie der Handgelenke und in der Gesäßregion auftreten. Sehnen-Xanthome (tendinöse Xanthome), die überwiegend im Laufe der Pubertät auftreten und von Schmerzen sowie Funktions-/Bewegungseinschränkungen begleitet werden können, sind für HoFH pathognomonisch (41). In selteneren Fällen können sich die Ablagerungen spezifisch an den Augenlidern (Xanthelasma) und Hornhautbögen (Arcus corneae) und sehr selten in anderen Organen, wie dem Gehirn, absetzen (7).

Intervention

Evinacumab (Evkeeza[®]) wurde zur Therapie der Lipidstoffwechselerkrankung HoFH entwickelt und ist ein rekombinanter, humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Protein ANGPTL3 bindet und dieses hemmt (42). Nach der Bindung von Evinacumab an ANGPTL3 steht ANGPTL3 nicht mehr für die Hemmung von LPL und EL zur Verfügung,

wodurch die Aktivität dieser beiden Enzyme steigt (43). Dadurch werden die Plasmaspiegel von LDL-C, HDL-C, anderer Lipoproteine sowie von TG effektiv gesenkt (43, 44). Dieser innovative Wirkmechanismus erlaubt es Evinacumab, die LDL-C-Plasmakonzentration unabhängig von der Funktion des LDL-Rezeptors zu senken. Damit ist Evinacumab bei allen HoFH-Patienten unabhängig vom individuellen Genotyp wirksam (siehe Modul 2)

Evinacumab wird als intravenöse (i.v.) Infusion alle vier Wochen in einer Dosierung von 15 mg je kg Körpergewicht verabreicht. Wird eine Dosis verpasst, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Danach sollte Evinacumab monatlich (alle 4 Wochen) nach dem Datum der letzten Dosis verabreicht werden. Die Infusionsrate kann reduziert werden oder die Infusion kann unterbrochen oder abgebrochen werden, wenn der Patient irgendwelche Anzeichen von Nebenwirkungen entwickelt, einschließlich infusionsbedingter Symptome. Evinacumab kann unabhängig von einer LA verabreicht werden (1). Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA (1).

Vergleichstherapie

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist als zVT für die Zielpopulation von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet B (Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese zu bestimmen (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1). Dabei entspricht die jeweilige Dosis der Maximaldosis gemäß der entsprechenden Fachinformation (14, 45-48).

Meist werden auch durch die Kombination der maximal verträglichen, aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht (6, 10, 15). Im Regelfall wird daher die LA zusätzlich als nicht-medikamentöse Behandlungsoption eingesetzt (15-20). In Deutschland wird die LA unter Berücksichtigung der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anhang I für die Behandlung von HoFH-Patienten verordnet. Gemäß dieser Richtlinie kann eine Lipoprotein-Apherese bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden und ist demnach eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung im vorliegenden Anwendungsgebiet (20).

Je nach Schweregrad wird die LA für etwa 1,5 bis 3 Stunden ambulant durchgeführt und grundsätzlich für 12 Monate genehmigt, wobei Folgeanträge zur Verlängerung des Therapiezeitraums gestellt werden können. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls (21, 22). Aus der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) für die therapeutische Apherese (2023) wie auch aus dem G-BA-Beschluss für Evolocumab bei HoFH-Patienten in einem Alter von 10 bis 11 Jahren (2022) geht hervor, dass eine wöchentliche LA für Kinder und Jugendliche mit HoFH der regulären Frequenz entspricht (11, 21, 22). Bei sehr hohen LDL-C-

Konzentrationen, die für die HoFH charakteristisch sind, werden jedoch kürzere Behandlungsintervalle bzw. häufigere LA-Behandlungen in Betracht gezogen (11, 19, 23). Aufgrund der für die HoFH charakteristisch sehr hohen LDL-C-Werte, trotz einer maximal tolerierten medikamentösen lipidsenkenden Therapie, ist daher oft mehr als eine LA pro Woche erforderlich (19, 49). Evinacumab ist die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird (11).

In der Studie R1500-CL-17100 erhielten 20/20 Patienten (100 %) der gesamten Studienpopulation eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie zur Baseline. Für diese Patienten attestierte der Prüfarzt entsprechend, dass zu Beginn der Studie keine zusätzlichen therapeutischen Möglichkeiten für eine weitere Senkung des Lipidspiegels zur Verfügung standen und demnach eine weitere Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht in Betracht kam. Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ in der Studienpopulation der Studie R1500-CL-17100 adäquat umgesetzt.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evinacumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde anhand der UE, die zum Tod führten, erhoben.

Morbidität

- LDL-C-Reduktion
 - Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels
- Veränderung weiterer Blutlipide
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels
 - Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels
- Veränderung der Apolipoproteine
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels
- Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen
 - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 135 mg/dl

- Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen
 - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 115 mg/dl

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)
 - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad
 - Sämtliche UE, die zum Tod führten
 - Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in einem Arm auftraten)
 - Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Auftreten von UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ)
- Immunogenität
 - Bildung von Anti-Drug-Antikörpern

Studientypen

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige einarmige offene Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren. Sie umfasst die drei Studienteile A, B und C. Teil A entspricht einer Phase 1b-Studie und dient zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD). Die Teile B und C entsprechen der Phase 3 und dienen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab.

Studienteil A

- Eine bis zu 8-wöchige Run-in-Phase, z. B. für Patienten, deren HoFH-Diagnose durch eine Genotypisierung bestätigt werden musste, und für Patienten, deren lipidmodifizierende Therapie oder bei denen Parameter der Lipoprotein-Apherese (LA) vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 1- bis 2-wöchige Screening-Phase;
- Eine offene einmalige Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg IV Einzeldosis) und eine anschließende 16-wöchige Beobachtungsphase;
- Eine 8-wöchige Follow-up- (Nachbehandlungs-) Phase für die Patienten, die nicht an dem Studienteil C teilnahmen.

Der Studienteil A diente der Ermittlung der adäquaten Dosis des Studienmedikaments für die Studienteile B und C. Alle Patienten aus Teil A, die in Teil C eingeschlossen wurden, erhielten zunächst Evinacumab in der Dosierung 15 mg/kg IV Q4W. Sobald die PK-Daten aller Patienten in Teil A bestimmt waren, wurde die Dosis für Teil B anhand der bisherigen kumulativen Daten aus Teil A festgelegt. Die Dosis für Teil B war auch die endgültige Dosis für Teil C. Die Dosis für Teil B und die endgültige Dosis für Teil C blieb nach der Auswertung der PK-Daten aus Studienteil A bei 15 mg/kg IV Q4W.

Studienteil B

- Eine bis zu 8-wöchige Run-in-Phase, z. B. für Patienten, deren HoFH-Diagnose durch eine Genotypisierung bestätigt werden musste, und für Patienten, deren lipidmodifizierende Therapie oder bei denen Parameter der LA vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 1- bis 2-wöchige Screening-Phase;
- Eine offene 24-wöchige Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg IV Q4W);
- Eine 20-wöchige Follow-up-(Nachbehandlungs-) Phase für die Patienten, die nicht am Studienteil C teilnahmen oder eine 24-wöchige Follow-up-(Nachbehandlungs-) Phase für Patienten, die die Behandlungsphase vorzeitig beendet haben.

Teil B begann, sobald die PK-Daten aller Patienten in Teil A ausreichend analysiert waren, um die Dosis für Teil B zu bestimmen. Zu den an Teil B teilnehmenden Patienten gehörten keine Patienten aus Teil A. Nach Abschluss der Behandlungsphase von Teil B konnten alle Patienten in Teil C übergehen und die Nachbehandlungsphase entfiel in diesem Fall. Die Verabreichung von Evinacumab während Teil B erfolgte am Studienort. Bei Patienten, die eine LA erhielten, wurden alle Anstrengungen unternommen, Evinacumab innerhalb eines Tages nach Abschluss der Apherese zu verabreichen.

Studienteil C

- Eine offene 48-wöchige Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg IV Q4W);
- Eine 24-wöchige Follow-up- (Nachbehandlungs-) Phase.

In Teil C konnten Patienten, die Teil A oder Teil B abgeschlossen hatten, Evinacumab weiter erhalten. Der Teil C schloss sich dabei unmittelbar an den Studienteil A oder B an. Der erste Besuch (Besuch 1) in Teil C konnte am selben Tag stattfinden wie der EOT-Besuch in Teil A (Besuch 11) und Teil B (Besuch 11). Patienten, die an einem CUP oder EAP teilnahmen, verzichteten auf die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Verabreichung von Evinacumab während Teil C erfolgte am Studienort. Bei Patienten, die eine LA erhielten, wurden alle Anstrengungen unternommen, Evinacumab innerhalb eines Tages nach Abschluss der Apherese zu verabreichen.

Gepoolte Analysen der Studienteile B und C

In dem vorliegenden Dossier beschrieben und zur Nutzenbewertung herangezogen werden die gepoolten Analysen aus den Studienteilen B und C. Dabei handelt es sich um Studiendaten aus dem Studienteil C der Patienten, die in Studienteil A begannen, sowie die Studiendaten aus den Teilen B und C der Patienten, die in Studienteil B in die Studie eintraten. Bei der Patientenpopulation, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, handelt es sich zum einen um die sechs Patienten, die in Studienteil A die Studie begonnen haben und anschließend alle an Studienteil C teilnahmen, sowie die 14 Patienten, die in Studienteil B der Studie begannen, und die ebenfalls alle im Anschluss an Studienteil C teilgenommen haben. Insgesamt werden demnach 20 Patienten in der gepoolten Analyse der Studienteile B und C bewertet.

In Studienteil A haben die Patienten zur Evaluierung der PK und PD lediglich eine Einzeldosis des Studienmedikaments erhalten, was nicht einer Behandlung gemäß Fachinformation entspricht und dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Auf die Behandlung mit der Einzeldosis folgte eine 16-wöchige Beobachtungsphase. Aufgrund dieser langen Zeit, die zwischen der Einzeldosis und dem Beginn von Studienteil C lag, werden die Patienten zu Beginn von Studienteil C als naiv gegenüber dem Studienmedikament betrachtet. Ab dem Studienteil C erhielten die Patienten aus Studienteil A das Studienmedikament gemäß der Fachinformation alle 4 Wochen (15 mg/kg IV) (1). Demzufolge wird für die Patienten, die an Studienteil A teilgenommen haben, nur die Studienphase C als relevant eingeschätzt, im vorliegenden Dossier beschrieben und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Patienten, die in Studienteil B in die Studie eintraten, erhielten von Beginn an das Studienmedikament alle 4 Wochen (15 mg/kg IV) und wurden in Studienteil C ohne Unterbrechung weiter behandelt. Sowohl in Studienteil B als auch in Studienteil C haben die behandelten Patienten das Studienmedikament dementsprechend nach Fachinformation erhalten (1). Somit werden für die Nutzenbewertung die Studienteile B und C für diese Patienten herangezogen.

Das Pooled Safety Analysis Set enthält die gepoolten Daten der Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und der Patienten aus Teil B während ihrer Teilnahme an den

Teilen B und C. Diese gepoolten Daten stellen die hauptsächliche Evidenz für die Nutzenbewertung von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

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 Selektion von Studien wurden die in der VerfO des G-BA (25) vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von Evinacumab spezifiziert.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Zur Berücksichtigung einer Studie für die Nutzenbewertung musste die untersuchte Patientenpopulation zudem ausreichend repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext sein.

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß eines Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Evinacumab.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurde die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab und Lipoprotein-Apherese gewählt. Um alle relevanten Studien zu identifizieren, wurden alle Studien in Betracht gezogen, in denen zur Behandlung der HoFH-Patienten mindestens ein Statin und Ezetimib zur Verfügung standen.

Endpunkte

Gemäß der VerfO des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind laut der VerfO des G-BA randomisierte kontrollierte Studien (RCT) am besten geeignet. Aufgrund der besonders vulnerablen Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und den damit verbundenen Limitationen hinsichtlich der Generierung klinischer Evidenz wurden neben RCT auch andere Studientypen zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab für die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Da es sich bei der HoFH um eine chronische Erkrankung handelt, wurden nur Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen berücksichtigt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-10: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH; ausreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	Andere Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Evinacumab (zu bewertendes Arzneimittel)	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichstherapie	Mindestens ein Statin und Ezetimib standen zur Verfügung	Lipidsenkende Therapie ohne Statin oder Ezetimib
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	Klinische Studie mit HoFH-Patienten, RCT bzw. weitere Untersuchung	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien
A6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Kürzer als 24 Wochen
A7	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial, Poster)
A8	Sprache	Deutsche oder englische Sprache	Andere Sprachen

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.

Um für den Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH im Vergleich zur zVT maximal tolerierte

lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 15. November 2023 eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche ProQuest / Dialog[®] sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Cochrane Library.

Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Zur Identifikation von RCT in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) (50) eingesetzt und zudem wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und für weitere Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt. Alle ausgeschlossenen Volltextpublikationen sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-C dokumentiert.

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden im Rahmen der verwendeten Suchstrategie für weitere Untersuchungen identifiziert. Die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde jeweils separat für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT durchgeführt.

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](http://www.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 Unternehmen 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.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben in der Nutzendossiervorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in Studienregistern erfolgte zwischen dem 13. und 15. November 2023 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), sowie im *Arzneimittel-Informationssystem* (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) und dem Suchportal *Clinical Data* der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>).

Die Suche erfolgte jeweils nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab (Evkeeza®) zur Behandlung der HoFH und der zVT (mindestens Statine und Ezetimib). Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Da keine RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden im Rahmen der verwendeten Suchstrategie für weitere Untersuchungen identifiziert. Die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde jeweils separat für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT durchgeführt.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 für RCT und in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 für weitere Untersuchungen dargestellt. Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

Eine Dokumentation der Suchstrategie nach Ergebnisberichten in Clinical Data (Suchportal der EMA) und dem AMIS ist nicht erforderlich. Als Suchbegriffe wurden in diesen beiden Portalen der Wirkstoffname des zu bewertenden Arzneimittels (Evinacumab) und der dazugehörige Handelsname (Evkeeza®) verwendet. Die gefundenen Einträge in diesen Datenbanken enthielten zum Recherchezeitpunkt am 14. November 2023 keine relevanten Ergebnisberichte.

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 (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

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

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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 14. November 2023 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab (verwendete Suchbegriffe: Evinacumab, Evkeeza, REGN1500) und den dazugehörigen Studienkürzeln (NCT04233918 und 2019-001931-30) vorgenommen. Die Suchergebnisse wurden auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt.

Da über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche keine relevanten Studien mit der zVT identifiziert wurden, wurde auf eine Suche nach Studien mit der zVT auf der Internetseite des G-BA verzichtet.

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.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der tragenden Gründe und der zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Dabei kam es zu keinen Abweichungen zwischen den bewertenden Personen. Es wurden keine für das Anwendungsgebiet HoFH relevanten Studien identifiziert.

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.

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs der Studie R1500-CL-17100 ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Nichtsdestotrotz wurden zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene einzelne der in der VerFO des G-BA genannten Verzerrungsaspekte wie eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, die Umsetzung des ITT-Prinzips und sonstige Aspekte berücksichtigt (25).

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

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer 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.

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren der Phase 1b/3 erfolgte anhand des TREND-Statements.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evinacumab erfolgt anhand der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren. Die Ergebnisse der Studie werden in den Abschnitten 4.3.2.3.3 bzw. 4.3.2.3.3.7 separat beschrieben. Für diese Studie war Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Sponsor. Die Ultragenyx Germany GmbH ist Inhaberin der Zulassung und verantwortlich für das Inverkehrbringen von Evinacumab (1).

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie R1500-CL-17100 werden folgende Charakteristika der pädiatrischen Patienten zur Baseline dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter;
- Altersgruppen;
- Geschlecht;
- Ethnischer Hintergrund;
- Ethnizität;
- Gewicht;
- Körpergröße;
- BMI;
- BMI-Gruppe.

Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation

- Bestätigung der HoFH-Diagnose;
- Zeit seit der HoFH-Diagnose;
- Genotyp:
 - Homozygote (*LDLR*);
 - Homozygote (*LDLR*-Mutationsstatus: Null/null vs. nicht Null/Null);
 - Homozygote (*LDLRAP1*-Mutationsstatus: Null/null vs. nicht Null/Null);
 - Compound Heterozygote (*LDLR*);
 - Compound Heterozygote (*LDLR*-Mutationsstatus: Null/null vs. nicht Null/Null);
 - Heterozygote (*LDLR* und *APOB*);
 - Negativ-Mutation in beiden *LDLR*-Allelen;
 - Null/Null-Mutation in beiden *LDLR*-Allelen;
- LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline;
- Apo-B (mg/dl) zur Baseline;
- Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline;
- Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline;

- Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline;
- Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline;
- Apo-B/Apo-A1 (Verhältnis) zur Baseline;
- LP(a) (mmol/l) zur Baseline;
- HDL-C (mg/dl) zur Baseline.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-11: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
Mortalität	-	-	-
Morbidität	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X ¹
		Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X ²
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 135 mg/dl	X ^P
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 115 mg/dl	X ^P	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-	-
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X ^S
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X ^S

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
		Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse; • Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen; • Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes; • Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen. 	X ^S
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X ^S
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt; X ^P : post-hoc Endpunkt			

Mortalität

Operationalisierung

Die Mortalität wurde anhand der UE, die zum Tod führten, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben.

Validität

Das Versterben eines Patienten lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen oder der Interpretation des Endpunkterhebers.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist entsprechend § 3 Abs 3 AM Nutzen V (51) und aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ein patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

LDL-C-Reduktion

Operationalisierung

Die Reduktion des LDL-C-Wertes wurde anhand der Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline bestimmt. Zudem wurde der Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gepoolten Studienpopulation zur Woche 8, 16, 24 und 48 ermittelt. Der exakte LDL-C-Wert wurde in der Studie R1500-CL-17000 von einem Zentrallabor anhand der Friedewald-Formel bestimmt. Wenn der Triglycerid-Wert eines Patienten über 400 mg/dl bzw. der LDL-C-Wert (berechnet nach Friedewald) unter 25 mg/dl lag, wurde der LDL-C-Wert mithilfe der Beta-Quantifizierung bestimmt. Der Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels wurde anhand der laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegel der Studienteilnehmer bestimmt.

Validität

Die lipidverändernden Wirkungen von Lipidmodifikatoren sollten als Veränderung der Lipidwerte vor bzw. nach der Behandlung dokumentiert werden, wobei die Messungen unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt werden sollten (52). Dementsprechend wurden in der Studie R1500-CL-17000 alle Blutproben zur Bestimmung des LDL-C-Plasmaspiegels den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Auf diese Weise konnte zudem die Vergleichbarkeit der Messungen bei Patienten mit und ohne LA gewährleistet werden. Demnach ist die Messung der LDL-C-Reduktion als leitlinienkonform und valide zu betrachten.

Die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) empfiehlt für Kinder über 10 Jahren einen Zielwert für LDL-C

von < 135 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) und für Kinder, welche unter 10 Jahren alt sind, eine mindestens 50 %-ige Verringerung des LDL-C-Wertes (10). Somit spiegelt der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels die Evaluation des Therapieerfolgs nach dem aktuellen medizinischen Standard wider und stellt daher einen validen Endpunkt dar.

Da das Erreichen der LDL-C-Zielwerte unmittelbar mit der therapeutischen Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes von LA zusammenhängt, wurde der Anteil der Patienten mit einem LDL-C-Wert < 135 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) im Rahmen des Anteils an Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, analysiert (siehe unten).

Patientenrelevanz

Bedeutung von LDL-C bei HoFH

Die HoFH als angeborene Störung der Verstoffwechslung von LDL-C liefert einen eindeutigen Beleg für die kausale Rolle von LDL-C bei der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen (vgl. Modul 3B, Abschnitt 3.2): Die HoFH ist gekennzeichnet durch das Fehlen oder die Beeinträchtigung des LDL-R selbst oder von Signalwegen, die die Aufnahme von LDL-C regulieren, und resultiert insgesamt in einer verminderten Aufnahme von LDL-C in die Leberzelle, einem gestörten LDL-C-Abbau und einer gesteigerten hepatischen Cholesterinsynthese. Dadurch weisen Patienten charakteristisch exorbitant hohe LDL-C-Werte (Hypercholesterinämie) von 500 mg/dl (12,8 mmol/l) bis > 1000 mg/dl auf, die zu einer vermehrten Bildung atherosklerotischer Plaques sowie zu extravaskulären Cholesterinablagerungen führen (8, 26).

Eine unbehandelte HoFH kann bereits vor dem 20. Lebensjahr infolge der hohen LDL-C-Werte zum Auftreten von Atherosklerose, Aortenklappenerkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) führen, die unmittelbar die Prognose der Patienten negativ beeinflussen (8). Die lebenslange Exposition mit extrem erhöhten Cholesterinwerten aufgrund der Erkrankung ist unmittelbar für die Schädigung des Endothels und die beschleunigte Atherosklerose verantwortlich und erhöht das Risiko für eine vorzeitige KHK sowie für periphere Arterien- und Herzklappenerkrankungen, insbesondere einer Aortenstenose, erheblich (37, 38). Unbehandelt erlitten bereits Kinder im Alter von 4 Jahren einen plötzlichen Herztod (53). Aufgrund des gestörten Abbaus von LDL-C kann sich eine Atherosklerose auch dann frühzeitig entwickeln, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen (6, 8, 39, 54). In Anbetracht der stark erhöhten LDL-C-Werte bei einer HoFH sind die Patienten trotz einer (maximal) lipidsenkenden Therapie einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgesetzt, welches eine extrem frühzeitige kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität zur Folge haben kann (6, 27). Im unmittelbaren Vergleich zu Personen ohne HoFH haben Patienten mit der Erkrankung ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko eines tödlichen Myokardinfarkts (55). Ferner führen die hohen LDL-C-Werte bei HoFH trotz einer lipidsenkenden Behandlung auch zu einem Anstieg des Gesamtmortalitätsrisikos (6, 27).

Der im Blut nachweisbare biologische Marker LDL-C ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C grundsätzlich ein bewährter prädiktiver Parameter für

kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern.

Eine Analyse aus dem CASCADE FH[®] Registry der amerikanischen Family Heart Foundation zeigte, dass das mittlere Alter für die Entwicklung einer Herzerkrankung bei 8,9 Jahren lag und die früheste gemeldete Diagnose einer Herzerkrankung im Alter von 2 bzw. 3 Jahren bei Kindern auftrat. Die Analyse umfasste insgesamt 67 HoFH-Patienten aus den USA und zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register wiesen annähernd 19 % der Kinder eine Aortenklappenstenose und weitere 44 % der Kinder eine Herzerkrankung auf (56). Daher muss die Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten so früh wie möglich beginnen, d. h. unmittelbar nach der Erstdiagnose, um dem extrem hohen Risiko für vorzeitige CVD und Tod im Kindes- oder im Teenageralter entgegenzuwirken (57).

Die EMA deklariert in ihrer Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, dass eine relative Senkung des LDL-C als primärer Wirksamkeitsendpunkt akzeptabel ist. Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, sprich HoFH, sei in jedem Fall die Senkung des LDL-C als primärer Endpunkt zu wählen, um der Indikation Hypercholesterinämie ausreichend Rechnung zu tragen (52).

Vor diesem Hintergrund ist in der Indikation HoFH die LDL-C-Senkung als indikationsspezifischer Fall zu betrachten, bei dem die Reduktion des LDL-C für die Betroffenen in Verbindung mit einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt gemäß AM Nutzen V § 2 Abs. 3 steht. Dies wird inzwischen auch in Überlegungen des G-BA deutlich: In der mündlichen Anhörung gemäß des 5. Kapitels § 19 Abs. 2 der Verfo des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren von Lomitapid, einem Lipidsenker aus der Gruppe der MTP-Inhibitoren zur Behandlung von HoFH, wurde die Diskussion zur Patientenrelevanz von LDL-C eröffnet und hinterfragt, ob LDL-C heutzutage eine andere Bedeutung beigemessen werden könne. Dies gelte „[...] insbesondere in den Fällen der HoFH, wo man möglicherweise aus dem Cholesterinwert doch unmittelbare Rückschlüsse ziehen kann“ (58). Auch in der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl (2022) wird zu der zentralen Bedeutung einer Absenkung des LDL-C-Plasmaspiegels für die Reduzierung des kardiovaskulären Risikos Stellung bezogen. Laut IQWiG sei die fehlende LDL-C-Wert-orientierte Therapie in der Studie REDUCE-IT nicht sachgerecht. Dabei wird auf die aktuellen Leitlinien der ESC/EAS verwiesen, nach denen die Absenkung des LDL-C-Werts für Patientinnen und Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von zentraler Bedeutung für die Reduzierung dieses Risikos ist (59).

Die Zulassung von Evinacumab unter außergewöhnlichen Umständen (1) bestätigt, dass für Patienten mit einer HoFH, die sich in der Regel zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden medikamentösen Therapie einer invasiven LA unterziehen müssen und derzeit dennoch keine adäquate Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels erreichen, nach wie vor ein großer Bedarf an neuen Medikamenten zur adäquaten Reduktion von LDL-C besteht. Aus diesem Grund zeigte die Zulassungsbehörde auch eine hohe Bereitschaft, die Erweiterung des

Anwendungsgebiets von Evinacumab im Rahmen der Änderung des Typs 2 zu gewährleisten (60).

LDL-C als prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Ereignisse

Die ursächliche Verbindung von LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die Übereinstimmung von Befunden aus verschiedenen, voneinander unabhängigen Forschungsbereichen, wie bspw. durch die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien (61), den nachgewiesenen Zusammenhang zwischen monogenen Effektoren (FH) des LDL-C und künftigen kardiovaskulären Ereignissen (6, 8, 39, 54), die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Statinen (62, 63) und die Verminderung der Frequenz kardiovaskulärer Ereignisse durch Interventionen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase basieren (64).

Der Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Spiegel und dem CVD-Risiko (engl. cardiovascular disease, CVD) wurde in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Union zur CVD-Prävention als „eindeutig“ beschrieben (65). Der kausale Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber erhöhten LDL-C-Werten und dem Risiko für ASCVD wurde auch in einer großen Meta-Analyse von Ference et al. (2017) nachgewiesen (66). Diese Meta-Analyse umfasste mehr als 200 genetische Studien, prospektive epidemiologische Kohortenstudien, Studien mit Mendelscher Randomisierung und randomisierte Studien zu LDL-C-senkenden Therapien mit insgesamt mehr als 2 Millionen Teilnehmern mit 20 Millionen Personenjahren Follow-up und 150.000 kardiovaskulären Ereignissen. Als Hauptergebnisse der Meta-Analyse stellten die Autoren heraus, dass die kumulative LDL-C-Belastung der Arterien eine zentrale Determinante für die Entstehung und das Fortschreiten von CVD ist und die Senkung des LDL-C-Spiegels bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko so früh wie möglich stattfinden sollte. Ein wesentliches Ergebnis der Studie betraf das Ausmaß der Reduktion von LDL-C: Je größer die Reduktion des LDL-C-Spiegels sei, die Medikamente bewirken, welche die Aktivität des LDL-R erhöhen, desto größer sei der therapeutische Nutzen der entsprechenden Therapie (66).

In einer Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists (2005) konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung von LDL-C um circa 39 mg/dl eine Reduktion von Gesamtmortalität (um 12 %), Koronarmortalität (um 19 %) und nicht-tödlicher Herzinfarkte oder Tod aufgrund der KHK (jeweils um 23 %) zur Folge hat (62). In einer weiteren Meta-Analyse von Boekholdt et al. (2014) mit Studienteilnehmern unter einer Statintherapie konnte bestätigt werden, dass Patienten, die sehr niedrige LDL-C-Werte erreichen, ein geringeres Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen als Patienten, die mäßig niedrige Werte erreichen. Dabei steht eine hochdosierte Statintherapie im Vergleich zu einer niedrigdosierte Statintherapie mit einer stärkeren Reduktion von LDL-C und des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung (67). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die von der ESC/EAS festgesetzten Zielwerte von LDL-C auch bei Patienten mit HoFH zu erreichen (6, 10).

Eine HoFH-spezifische retrospektive Studie bestätigte, dass auch unter lipidsenkender Behandlung höhere Cholesterinwerte mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Hierfür wurden 133 HoFH-Patienten anhand ihrer Serumcholesterinwerte unter

Behandlung in Quartile eingeteilt, die im Hinblick auf das Auftreten von Todesfällen, kardiovaskulären Todesfällen und schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (engl. MACE, major adverse cardiovascular events) während der 25-jährigen Nachbeobachtungszeit verglichen wurden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität und kardiovaskulären Tod bei höheren Cholesterinwerten (27). Das Ausmaß der therapeutischen Cholesterinsenkung hat demnach einen direkten kardioprotektiven Effekt, der das Überleben und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei HoFH-Patienten maßgeblich bestimmt (8, 27) und ist somit als patientenrelevant anzusehen.

LDL-C-Reduktion um $\geq 50\%$

Die aktuelle Leitlinie der EAS/ESC empfiehlt für Kinder über 10 Jahren einen Zielwert für LDL-C von < 135 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) und für Kinder, welche unter 10 Jahren alt sind, eine mindestens 50 %-ige Verringerung des LDL-C-Wertes (10). Die Behandlung der HoFH erfordert oft mehrere lebenslange Therapien mit multiplen lipidsenkenden Medikamenten, und trotz einer maximal tolerierten lipidsenkenden Behandlung erreichen nahezu alle HoFH-Patienten die definierten LDL-C-Zielwerte nicht. Derzeit gibt es nur begrenzte Möglichkeiten für pädiatrische HoFH-Patienten, die Behandlungsziele mit den derzeit in Deutschland verfügbaren Therapien zu erreichen. HoFH-Patienten unterliegen damit weiterhin einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aus dem sich ein erheblicher Bedarf an sicheren und wirksamen Behandlungen ergibt, um akzeptable, stabile LDL-C-Werte zu erreichen und somit die negativen Auswirkungen der Erkrankung langfristig zu verringern (6, 68). Aus diesem Grund ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine LDL-C-Reduktion um $\geq 50\%$ als patientenrelevant anzusehen.

Veränderung weiterer Blutlipide

Operationalisierung

Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der absoluten und prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline gemessen.

Validität

Alle Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel der entsprechenden Blutlipide wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Der exakte Wert des jeweiligen Blutlipids wurde von einem Zentrallabor bestimmt. Die Messung der entsprechenden Blutlipide wurde damit unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (52).

Patientenrelevanz

Neben traditionellen Prädiktoren für ein CVD-Risiko – wie bspw. familiäre CVD-Anamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen und Bluthochdruck – zählen über das LDL-C hinaus Blutparameter wie Lp(a), TG und HDL-C zu den weiteren wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre

Ereignisse (29). Gemäß der Leitlinie der EMA sollten die Veränderungen von TG und HDL-C auch als sekundäre Parameter in Studien untersucht werden, da sie in zunehmendem Maße zur Unterstützung von Behandlungsempfehlungen herangezogen werden (52).

Der Non-HDL-C-Plasmaspiegel gilt als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten. Eine signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels ist demnach mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (30). Lp(a) fördert durch proatherogene, prothrombotische und proinflammatorische Effekte das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und birgt per se ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Hat ein Patient hohe Lp(a)- und hohe LDL-C-Werte zugleich, wie bei HoFH üblich, ist das kardiovaskuläre Risiko weiter erhöht (32-34). Das Gesamtcholesterin ist ein Indikator für die Gesamtheit des Cholesterins, das in den Lipoproteinen (LDL, HDL, VLDL) enthalten ist und im Blutkreislauf zirkuliert. Ein hoher Gesamtcholesterinspiegel ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (31).

Die Veränderung weiterer Blutlipide steht damit insgesamt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit erhöhten LDL-C-Werten potenziert sich das Risiko zusätzlich. Eine entsprechende Veränderung des jeweiligen Blutlipids ist damit für HoFH-Patienten von direkter Bedeutung und der Endpunkt zur Veränderung weiterer Blutlipide ist aus Sicht der Ultragenyx GmbH valide und patientenrelevant.

Veränderung der Apolipoproteine

Operationalisierung

Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline gemessen.

Validität

Alle Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel der Apolipoproteine wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Der exakte Wert des jeweiligen Apolipoproteins wurde von einem Zentrallabor bestimmt. Die Messung der Apolipoproteine erfolgte damit unter standardisierten, nüchternen Bedingungen und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (52).

Patientenrelevanz

Die Apolipoproteine spielen bei der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen eine wesentliche Rolle. Da Apo-B das strukturgebende Apolipoprotein der LDL-Partikel ist, entspricht eine signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Damit ist eine Reduktion der Apolipoprotein-Werte für die betroffenen HoFH-Patienten direkt von Bedeutung. Der Endpunkt zur Veränderung der Apolipoproteine ist daher

aus Sicht der Ultragenyx GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet valide und patientenrelevant.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Operationalisierung

Der Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, wurde auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt. Der exakte LDL-C-Wert wurde in der Studie R1500-CL-17100 von einem Zentrallabor anhand der Friedewald-Formel bestimmt. Wenn der Triglycerid-Wert eines Patienten über 400 mg/dl bzw. der LDL-C-Wert (berechnet nach Friedewald) unter 25 mg/dl lag, wurde der LDL-C-Wert mithilfe der Beta-Quantifizierung bestimmt.

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen“, wurde post-hoc analysiert. Die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese bei HoFH wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 veröffentlicht (19). Demnach sollte bei HoFH im Kindes- und Jugendalter mit der LA begonnen werden, wenn durch eine Kombination von maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-C nicht unter 135-160 mg/dl (3,5-4,1 mmol/l) gesenkt werden kann, was bei Patienten mit HoFH in der Regel der Fall ist. Um den Anteil der Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen, wurde daher der Anteil der Patienten ermittelt, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl aufwiesen.

Außerdem wurde post-hoc der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen“ auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer analysiert. Die Analyse des Endpunktes basiert auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für Kinder und Jugendliche mit HoFH (6). Demnach liegt der LDL-C-Zielwert für Kinder und Jugendliche bei < 115 mg/dl (3 mmol/l), sodass der Anteil der Patienten mit einem LDL-C-Wert < 115 mg/dl den Anteil der Patienten widerspiegelt, die die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen bzw. den empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichen.

Validität

Die lipidverändernden Wirkungen von Lipidmodifikatoren sollten als Veränderung der Lipidwerte vor bzw. nach der Behandlung dokumentiert werden, wobei die Messungen unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt werden sollten (52). Dementsprechend wurden in der Studie R1500-CL-17100 alle Blutproben zur Bestimmung des LDL-C-Plasmaspiegels den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Auf diese Weise konnte zudem die Vergleichbarkeit der Messungen bei Patienten mit und ohne LA gewährleistet werden. Demnach ist die Messung der LDL-C-Werte, die der Erfüllung der EAS-

Kriterien zur Anwendung einer LA zugrunde liegen, als leitlinienkonform und valide zu betrachten.

Zum Zeitpunkt der Initiierung der Studie R1500-CL-17100 entsprachen die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der EAS, die Leitlinie der DGfN zur Anwendung einer LA bei HoFH aus dem Jahr 2019 sowie das Konsensusstatement der EAS aus dem Jahr 2014 den aktuellsten für den deutschen Versorgungskontext relevanten klinischen Empfehlungen zur Anwendung einer LA bei Kindern und Jugendlichen. Diese empfehlen für Kinder und Jugendliche einen LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) bzw. die Initiierung einer LA, wenn durch eine Kombination von maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-C nicht unter diesen Wert gesenkt werden kann (4, 10, 19). Laut dem aktualisierten Apherese-Standard der DGfN wird eine LA bei allen Kindern mit HoFH empfohlen, wenn trotz Optimierung der zur Verfügung stehenden lipidsenkenden Therapie die LDL-C-Spiegel > 300 mg/dl ($> 7,8$ mmol/l) sind. Bei Kindern mit nachweisbarer (subklinischer) atherosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung ist eine LA bereits bei Werten > 130 mg/dl ($> 3,4$ mmol/l) indiziert (11), sodass der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ auch die aktuellsten Empfehlungen der DGfN abbildet. Somit spiegelt der Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, den Anteil der Patienten wider, die gemäß den Kriterien der DGfN sowie gemäß den Empfehlungen der ESC/EAS keine LA benötigen, und ist daher als valide zu erachten.

Um den neueren LDL-C-Zielwerten der EAS gerecht zu werden, wurde zusätzlich der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen bzw. den im Konsensusstatement aus dem Jahr 2023 genannten LDL-C-Zielwert erreichen, post-hoc analysiert. Dieser Zielwert legt nahe, dass bei pädiatrischen HoFH-Patienten die Frequenz der LA reduziert bzw. die LA vollständig abgesetzt werden kann, wenn ein Patient konstant vor einer LA-Behandlung einen LDL-C-Plasmaspiegel von < 115 mg/dl erreicht (6). Die EAS/ESC räumt dabei ein, dass die in den Leitlinien definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, und dass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6, 10). Zu einer ähnlichen Einschätzung kommt auch die DGfN in dem im Jahr 2023 überarbeiteten Apherese-Standard (11). Insgesamt betrachtet spiegelt der Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, den Anteil der Patienten wider, die gemäß dem aktuellen medizinischen Standard keine LA benötigen, und ist daher ebenfalls als valide zu erachten.

Patientenrelevanz

Das Erreichen der LDL-C-Zielwerte mit einer medikamentösen Behandlung ist für pädiatrische HoFH-Patienten unter einem weiteren Aspekt von besonderer Bedeutung. Unter den derzeit geltenden therapeutischen Standards zur Behandlung der HoFH gehört die LA als nicht-medikamentöses Verfahren zur klinischen Praxis, um annähernd akzeptable LDL-C-Werte zu erreichen, da diese mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie allein nicht erreicht werden (vgl. Modul 3B, Abschnitt 3.2). Die Notwendigkeit einer LA geht insbesondere für

HoFH-Patienten im Kindesalter mit besonderen Schwierigkeiten und geringer Therapieadhärenz einher (69, 70). In einer prospektiven Studie mit 10 pädiatrischen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 8,4 Jahren ($\pm 4,7$ Jahren) und einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren zeigten sich vornehmlich Komplikationen des Verfahrens in Form von Schwierigkeiten bei der Punktion, unzureichendem Blutfluss und Obturation der Blutgefäße. Neben körperlichen Reaktionen wie bspw. Übelkeit und Erbrechen sei die unbequeme und lang andauernde Lagerung für jüngere Patienten ebenfalls belastend (69). In einer retrospektiven Analyse (2016-2019) mit vier pädiatrischen HoFH-Patienten, die sich wöchentlich bzw. zweiwöchentlich einer LA unterzogen, traten u.a. frühe Katheterinfektionen mit Sepsis und versehentlicher Selbstentfernung auf (70). Diese verfahrensbedingten negativen Auswirkungen sind für die Kinder schmerzhaft und auch trotz möglicher psychologischer Unterstützung belastend, sodass LA-Sitzungen versäumt oder unterbrochen werden. Da die jüngeren HoFH-Patienten auch eine geringere aktive Symptomatik der Erkrankung aufweisen als ältere Patienten, sei es zudem schwierig, eine Rationale für die Notwendigkeit einer LA zu finden, die das alltägliche Leben der Kinder stark einschränkt (69). Diese von den Patienten derart negativ empfundenen Einschränkungen durch die LA können sich ungünstig auf die Therapieadhärenz auswirken und damit den Behandlungserfolg gefährden (69, 70). Die spezifischen Schwierigkeiten der LA belegen einmal mehr den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einer neuartigen Pharmakotherapie wie Evinacumab bei pädiatrischen Patienten, die aufgrund ihrer wirksamen LDL-C-Senkung die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren reduzieren können bzw. einen LDL-C-Wert erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Das Erreichen der LDL-C-Zielwerte von < 135 mg/dl nach der Leitlinie der DGfN bzw. < 115 mg/dl nach dem EAS-Konsensstatement für die HoFH befreit pädiatrische Patienten von der Notwendigkeit einer LA-Behandlung und folglich von den genannten Belastungen, die im Zusammenhang mit der LA stehen (6, 19). Somit spiegelt der Anteil an Patienten, die die genannten LDL-C-Zielwerte erreichen bzw. die Kriterien für die Anwendung einer LA nicht erfüllen, direkt den Anteil an Patienten wider, die keine Apherese benötigen, und ist damit der beste Indikator, um die Vermeidung von Apherese in der klinischen Realität auf Basis der klinischen Studiendaten zu demonstrieren. Die Vermeidung einer LA ist aufgrund des zeitaufwändigen, invasiven Charakters der LA und der damit einhergehenden Belastung für Patienten von besonderer Bedeutung. Die Apheresefreiheit wurde auch seitens des G-BA im Beratungsgespräch im Anwendungsgebiet A vom 13. Dezember 2017 (2017 B-222-224) nach § 8 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (3). Vor diesem Hintergrund ist der Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH als ein valider und patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt. Ein UE wurde

definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, der ein Studienmedikament erhalten hat, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedwedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. Unerwünschte Ereignisse schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein.

Validität

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 26.0 in Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. Preferred Term, PT) sowie in Lowest Level Term (LLT) und High Level Group Term (HLGT) kodiert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (engl. Independent Data Monitoring Committee, IMDC) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden demnach nach allgemein anerkannten internationalen und unabhängigen Standards vorgenommen.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten besteht (51). Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist dabei abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insgesamt handelt es sich bei den Analysen zur Sicherheit von Evinacumab aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der UE und SUE von pädiatrischen HoFH-Patienten.

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.

Da für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren nur die Studie R1500-CL-17100 vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die Studie R1500-CL-17100 waren für die primäre Wirksamkeitsanalyse der prozentualen Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes relativ zur Baseline in Teil B eine Analyse auf Basis eines *Mixed Effect Model With Repeated Measures* (MMRM) und eine On-treatment-Analyse als Sensitivitätsanalysen für die primäre Wirksamkeitsanalyse a priori vorgesehen und durchführbar. Für die gepoolten Analysen aus den Studienteilen B und C waren a priori keine Sensitivitätsanalysen geplant.

Bei der MMRM-Analyse wurden für den Endpunkt prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 relativ zur Baseline alle Daten der ITT-Population, die innerhalb der Analysefenster von Woche 1 bis Woche 24 verfügbar waren, unabhängig von der Einhaltung der Behandlung und der nachfolgenden Therapien, verwendet. Bei fehlenden Daten wurde von „missing-at-random“ (MAR) ausgegangen. Das Modell berücksichtigte den festen kategorialen Effekt des Zeitpunkts (Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24) sowie die kontinuierliche feste Kovariate des zu Beginn der Studie berechneten LDL-C-Wertes.

Bei der On-treatment-Analyse wurde die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse des zu untersuchenden Endpunkts überprüft, indem die oben genannte MMRM-Analysemethode des Endpunktes auf die mITT-Population angewendet wurde. Der Intent-to-treat-Schätzer wurde dabei durch den On-Treatment-Schätzer ersetzt, d.h. nur Werte, die während der On-treatment-Periode (1. Tag der Administration des Studienmedikaments bis 35 Tage nach der letzten Administration des Studienmedikaments in Teil B) für den Endpunkt erhoben wurden, wurden für das MMRM berücksichtigt.

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.

Tabelle 4-12: Patientenzahlen der in der R1500-CL-17100-Studie für den primären Endpunkt a priori definierten Subgruppen je Merkmal

Merkmal	Subgruppen	Pooled Part B+C (N = 20)	
		Teil A Patienten (N = 6)	Teil B Patienten (N = 14)
Geschlecht	Männlich	2	6
	Weiblich	4	8
Alter	≥ 5 bis < 10 Jahre	4	7
	≥ 10 bis < 12 Jahre	2	7
Ethnie	Weiß	6	8
	Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1
	Asiatisch	0	2
	Ureinwohner von Amerika oder indigene Völker Alaskas	0	1
	Sonstige	0	2
Ethnizität	Hispanisch oder Latino	1	0
	Nicht hispanisch oder Latino	5	13
	Nicht spezifiziert	0	1
Baseline Apherese Status	Ja	0	7
	Nein	0	7
Rezeptor-negative Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen	Ja	2	3
	Nein	4	11
LDLR-Aktivität	Null/null	0	1
	Nicht null/null	0	13

Für den primären Endpunkt „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ von Teil B der dreiteiligen Studie R1500-CL-17100 wurden a priori geplante Subgruppenanalysen nach den in Tabelle 4-12 aufgeführten Merkmalen durchgeführt. In diesem Dossier werden jedoch keine der a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe zu erfüllen. Für die gepoolten Daten der Teile B und C, die die hauptsächliche Datenquelle für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab im Anwendungsgebiet B darstellen, waren keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen. Zudem lagen auch hier die Patientenzahlen unter 10 Patienten pro resultierender Subgruppe (vgl. Tabelle 4-12), so dass für den gepoolten Teil der Studie auch post-hoc keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

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).

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.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da durch die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern keine geeignete Studie mit der zVT identifiziert werden konnte, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) ^a	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) NCT03399786	ja	ja	abgeschlossen	Run-in: bis zu 8 Wochen Screening: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen doppelblinde Behandlungsphase (DBTP), 24 Wochen offene Behandlungsphase (OLTP) Nachbeobachtung: 24 Wochen Datenschnitte: 29.07.2019 (DBTP) 16.01.2020 (OLTP)	Evinacumab-Gruppe: Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie Placebo-Gruppe: Placebo plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie

a: Die klinische Entwicklung von Evinacumab erfolgt durch Regeneron Pharmaceuticals. Die Ultragenyx Germany GmbH ist die Zulassungsinhaberin und für das Inverkehrbringen von Evinacumab in Deutschland verantwortlich. Aus diesem Grund sind hier alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gelistet, für die Regeneron Pharmaceuticals oder Ultragenyx Sponsor waren.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Stand der Information: 15. November 2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) NCT03399786 (71) (72-75)	A1: Patientenpopulation: In der Studie wurden nur Patienten mit HoFH ab einem Alter von 12 Jahren mit der Prüfintervention behandelt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

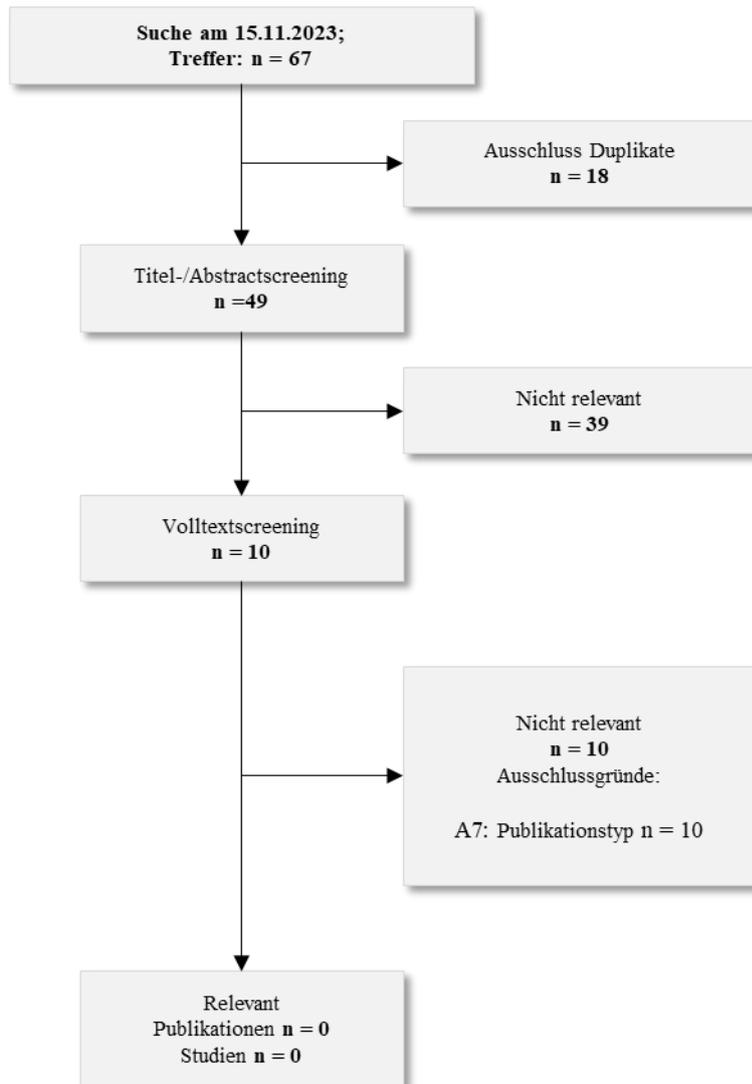


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Suchoberfläche ProQuest® am 15. November 2023 durchgeführt. Im ersten Schritt erfolgte eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Evinacumab in der HoFH, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 67 Publikationen ergab. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 18) wurden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 49 Publikationen auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (vgl. Abschnitt 4.2.2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 39 Publikationen für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 10 Publikationen wurde im Anschluss der Volltext auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien

überprüft. Im Ergebnis entsprechen keine der im Volltext gesichteten Publikationen den vorgegebenen Anforderungen (Abbildung 4-1). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C.

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 4-13) 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 4-15: 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)
Nicht zutreffend.				
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 4-15 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.

Stand der Information: 13. November 2023

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 4-13) 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 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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.

Stand der Information: 14. November 2023

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 0) 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 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-18: 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.	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	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 4-22: 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 Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.
- 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

¹⁶ unbesetzt

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 4-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 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 4-27: 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>
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 4-28: 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 4-29: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-30: 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 4-31: 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 4-32: 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 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 4-33: 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 4-34: 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 4-35: 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 4-36: 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

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) ^a	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
R1500-CL-1719 NCT03409744	nein	ja	abgeschlossen	Run-in: 10 Wochen Screening: 2 Wochen Offene Behandlungsphase 24 Wochen Nachbeobachtung 1. Datenschnitt: 25.04.2022 (Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 22.05.2023	New Evinacumab (NE) Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie Continue Evinacumab (CE) Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie
ECO HoFH- 2022-01 NCT05611528	nein	ja	laufend	Bis Evinacumab in Kanada erstattet wird, oder für maximal 24 Monate	Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen)
1331-Kin NCT04722068	nein	ja	abgeschlossen	Abschluss der Studie durchschnittlich 8 Wochen	Freiwillige mit bekannter HoFH und Teilnahme an der klinischen Studie R1500-CL- 1331 Kinetischer Test: Die Probanden werden an zwei

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) ^a	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Studienbesuchen teilnehmen, um die Lipoprotein-Kinetik vor und nach der Verabreichung von Evinacumab zu untersuchen
R1500-CL-1331 NCT02265952, 2016-000411-32, EUCTR2016- 000411-32-NL	nein	ja	abgeschlossen	04. Februar 2015 bis 21. November 2016	REGN1500 250 mg SC/15 mg/kg IV/450 mg SC
JPRN- jRCT2051220184 (76)	nein	ja	laufend	Start: 03. März 2023	Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen)
R1500-CL-17000 NCT04233918	nein	ja	abgeschlossen	Teil A: Run-in: bis zu 8 Wochen Screening: 1 - 2 Wochen Offene Behandlung: Einzeldosis Nachbeobachtung: 16 Wochen Follow up: 8 Wochen für Patienten, die nicht in den Studienteil C eintraten 23.02.2022 (Interimsanalyse) Teil B: Run-in: bis zu 8 Wochen Screening: 1 - 2 Wochen Offene Behandlung: 24 Wochen Follow up: 20 Wochen für Patienten, die nicht in den Studienteil C eintraten 28.04.2022 (Interimsanalyse)	Teil A: (n = 6): Evinacumab (15 mg/kg, Einzeldosis) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie Teil B: (n = 14): Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie Teil C: (n = 20): Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) ^a	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Teil C: Verlängerungsphase für Patienten, die an den Teilen A oder B teilgenommen hatten Offene Behandlung: 48 Wochen Follow up: 24 Wochen für Patienten, die weder am early access- noch am compassionate use-Programm teilnahmen 30.06.2022 (Interimsanalyse) Finaler Datenschnitt: 30.06.2023	
a: Die klinische Entwicklung von Evinacumab erfolgt durch Regeneron Pharmaceuticals. Die Ultragenyx Germany GmbH ist die Zulassungsinhaberin und für das Inverkehrbringen von Evinacumab in Deutschland verantwortlich. Aus diesem Grund sind hier alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gelistet, für die Regeneron Pharmaceuticals oder Ultragenyx Sponsor waren.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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.

Stand der Information: 15. November 2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-37 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT03409744 (77-83)	A1: Patientenpopulation In der Studie wurden nur Patienten mit HoFH ab einem Alter von 12 Jahren mit der Prüfindervention behandelt.
NCT05611528 (84, 85)	A1: Patientenpopulation: Es handelt sich um eine offene Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Evinacumab, bei Patienten mit HoFH in einem Real-Life Setting in Kanada. In der Studie sind nur kanadische HoFH-Patienten eingeschlossen, sodass keine ausreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist.
NCT04722068 (86, 87)	A4: Patientenrelevante Endpunkte: In der Studie wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben, da es sich hierbei um eine Studie zur Auswertung der Lipoprotein-Kinetik handelt.
NCT02265952, 2016-000411-32, EUCTR2016-000411-32-NL (88-91)	A2: Prüfindervention: Es handelt sich um eine Proof-of-concept-Studie, in der die Patienten die Intervention subkutan und damit nicht gemäß Fachinformation erhalten haben.
JPRN-jRCT2051220184 (76)	A1: Patientenpopulation: In die Studie wurden nur japanische HoFH-Patienten eingeschlossen, sodass keine ausreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Evinacumab

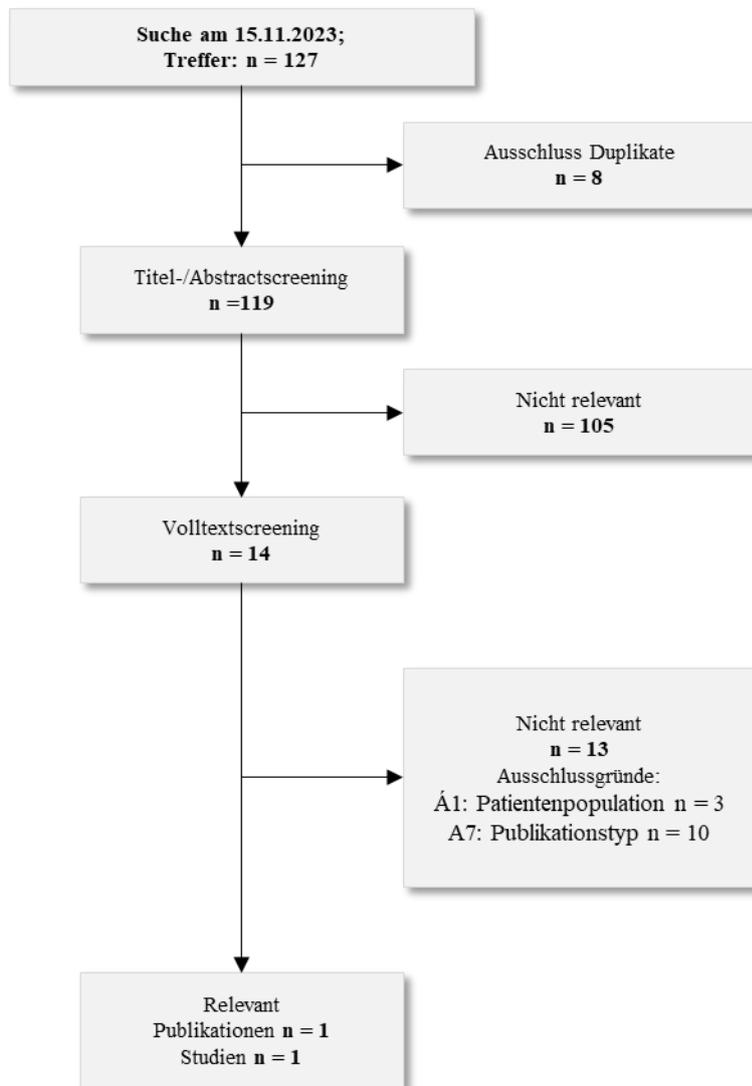


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Suchoberfläche ProQuest® am 15. November 2023 durchgeführt. Es erfolgte eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit Evinacumab zur Behandlung der HoFH, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 127 Publikationen ergab. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 8) wurden die verbleibenden 119 Publikationen auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (vgl. Abschnitt 4.2.2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 105 Publikationen für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 14 Publikationen wurde im Anschluss jeweils der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen eine der im Volltext gesichteten Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 13 Publikationen wurden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C.

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen gemäß der Fragestellung ergab eine relevante Publikationen (92), die sich auf die klinische Zulassungsstudie R1500-CL-17100 bezieht (Abbildung 4-3).

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

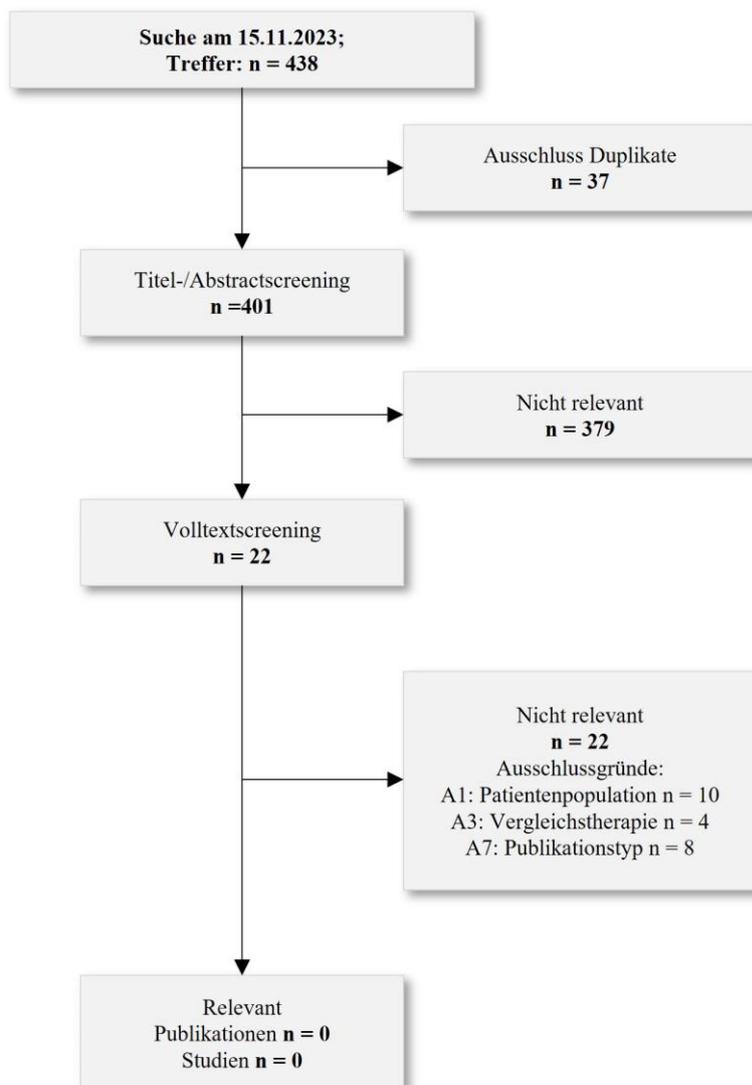


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Suchoberfläche ProQuest® am 15. November 2023 durchgeführt. Um alle potenziell relevanten Studien mit der zVT zu identifizieren, erfolgte eine Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet HoFH, in denen den Patienten mindestens ein Statin und Ezetimib zur Verfügung standen. Dabei ergab sich zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 438 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 37) wurden die verbleibenden 401 Publikationen auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (vgl. Abschnitt 4.2.2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 379 Publikationen für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 22 Publikationen wurde im Anschluss jeweils der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen keine der im Volltext gesichteten Publikationen den vorgegebenen Anforderungen (Abbildung 4-4). Die im Volltext gesichteten 22 Publikationen wurden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-39: 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)
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
R1500-CL-17100 NCT04233918	Clinicaltrials.gov: NCT04233918 (93) EU Clinical Trials: 2017-003170-13 (94) WHO ICTRP: NCT04233918 (95)	ja	ja	abgeschlossen
Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT				
Keine relevanten Studien.				
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 4-39 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.

Stand der Information: 13. November 2023

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

Tabelle 4-40: 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)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA am 14. November 2023 keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen

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])
Weitere Untersuchungen, zu bewertendes Arzneimittel						
R1500-CL-17100 NCT04233918	ja	ja	nein	ja (40, 96)	ja (93) (94) (95)	ja (92)
Weitere Untersuchungen, zVT						
Keine relevanten Studien.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen 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
R1500-CL-17100	Dreiteilige, einarmige offene Studie bestehend aus den Teilen A, B und C Teil A: Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Phase 1b Teile B und C: Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit, Phase 3	Pädiatrische Patienten im Alter von fünf bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	Teil A: n = 6 Evinacumab (15 mg/kg, Einzeldosis) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie Teil B: n = 14 Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie Teil C: n = 20 Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie	Teil A: Run-in: bis zu 8 Wochen Screening: 1 - 2 Wochen Offene Behandlung: Einzeldosis Nachbeobachtung: 16 Wochen Follow up: 8 Wochen für Patienten, die nicht in den Studienteil C eintraten Datenschnitt 11.02.2021 (Interimsanalyse) Teil B: Run-in: bis zu 8 Wochen Screening: 1 - 2 Wochen Offene Behandlung: 24 Wochen	Europa (Österreich, Niederlande), Asien (Taiwan), Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika), Australien, 6/2020 – 5/2023	Teil A: <u>Primärer Endpunkt:</u> Die Pharmakokinetik-Parameter für Evinacumab, einschließlich der maximalen Konzentration (C _{max}), der Fläche unter der Plasma Konzentrations-Zeit-Kurve und der linearen Halbwertszeit <u>Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt:</u> Auftreten von unerwünschten Ereignissen und anderen Sicherheitsvariablen im Zeitverlauf Teil B: <u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentuale LDL-C-Reduktion (Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels) gemessen als prozentuale Veränderung nach 24 Wochen relativ zur

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

Therapie	<p>Follow up: 20 Wochen für Patienten, die nicht in den Studienteil C eintraten</p> <p>Datenschnitt 31.01.2022 (Interimsanalyse)</p> <p>Teil C: Verlängerungsphase für Patienten, die an den Teilen A oder B teilgenommen hatten</p> <p>Offene Behandlung: 48 Wochen</p> <p>Follow up: 24 Wochen für Patienten, die weder am <i>early access</i>- noch am <i>compassionate use</i>- Programm teilnahmen</p> <p>1. Datenschnitt 02.06.2022 (Interimsanalyse)</p> <p>2. Datenschnitt 30.05.2023 (finale Analyse)</p>	<p>Baseline, definiert als: 100x (LDL-C-Wert in Woche 24 minus LDL-C- Wert zur Baseline) geteilt durch den berechneten LDL-C zur Baseline</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung weiterer Blutlipide (Veränderung der Plasmaspiegel weiterer Blutlipide, Apo B, non- HDL-C, TC und Lp(a) nach 24 Wochen relativ zur Baseline)</p> <p>Absolute LDL-C- Reduktion (Veränderung des LDL-C- Plasmaspiegels, gemessen als absolute Veränderung zur Baseline nach 24 Wochen)</p> <p>Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels relativ zur Baseline nach 24 Wochen</p> <p>Veränderung des LDL-C- Plasmaspiegels bei Patienten mit negativ/negativ und null/null Mutationen (Veränderung des LDL-C- Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung nach 24 Wochen relativ zur Baseline)</p>
----------	---	--

	Auftreten von unerwünschten Ereignissen und weiterer Sicherheitsvariablen im Zeitverlauf
--	--

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Evinacumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
R1500-CL-17100	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie plus konzentrierte Evinacumab-Lösung (150 mg/ml in sterilem Wasser), als intravenöse Infusion über 65 min, körperrgewichtabhängige Dosierung (15 mg/kg), Teil A: Einzeldosis Teil B: Alle 4 Wochen Teil C: Alle 4 Wochen	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie: Alle Studienteilnehmer waren eingestellt auf eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie mit Statinen, Ezetimib, und/oder Lomitapid. Die lipidmodifizierende Behandlung der Studienteilnehmer beinhaltete auch die Lipoprotein-Apherese. Die medikamentöse lipidsenkende Behandlung und die Frequenz der Lipoprotein-Apherese der Patienten waren über den gesamten Studienzeitraum vom Screening bis zum Studienende stabil zu halten (sofern umsetzbar). Während Teil C konnte die Häufigkeit der Apherese nach dem Ermessen des Prüfarztes reduziert werden. Zulässige Begleitbehandlung: Die Einnahme aller Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel, von denen bekannt ist, dass sie die Serumlipide verändern, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Statine, PCSK9-Inhibitoren, Ezetimib, Fibrate, Niacin, Anionenaustauscherharze, Rote-Reis-Hefe war zulässig, solange die Therapie vor dem ersten Screening-Besuch über einen definierten Zeitraum bereits stabil eingestellt war (8 Wochen für PCSK9-Inhibitoren, 4 Wochen für alle übrigen Therapien). Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie erhalten haben, konnten eingeschlossen werden, wenn die Dosierung seit mindestens 12 Wochen vor dem ersten Screening-Besuch stabil war. Topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien gelten nicht als systemisch und waren erlaubt. Unzulässige Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Lipidmodifizierende Begleittherapie, die vor dem Screening nicht seit mindestens 4 Wochen stabil eingestellt war (z.B. Statine und Ezetimib) (8 Wochen bei PCSK9-Inhibitoren) Ausnahme: Teilnahme an Run-in-Periode zur Stabilisierung

- Kürzliches Absetzen von Lomitapid, das nicht mindestens 8 Wochen vor dem Screening erfolgte
- Lipoprotein-Apherese, die keinem 7-Tage- (± 1 Tag) oder 14-Tage- (± 2 Tage) Schema folgte oder vor dem Screening nicht mindestens 8 Wochen lang stabil war
- Plasmaaustausch
- Nahrungsergänzungsmittel oder freiverkäufliche Arzneimittel, die bekanntermaßen Lipide beeinflussen, in einer Dosis/Menge, die vor dem Screening nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war
- Systemische Kortikosteroide;
Ausnahme: Verwendung als Ersatztherapie für Hypophysen- / Nebennierenerkrankung mit einem stabilen Schema seit mindestens 6 Wochen vor dem Screening
- Schilddrüsenersatztherapie, deren Dosierung vor dem Screening nicht mindestens 12 Wochen lang stabil war

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika zur Baseline, Pooled Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	8,8 (1,72)	9,1 (1,94)	9,0 (1,84)
Median	8,0	9,5	9,0
Min; Max	7; 11	5; 11	5; 11
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
≥ 5 bis <10	4 (66,7)	7 (50,0)	11 (55,0)
≥ 10 bis <12	2 (33,3)	7 (50,0)	9 (45,0)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	2 (33,3)	6 (42,9)	8 (40,0)
Weiblich	4 (66,7)	8 (57,1)	12 (60,0)
Ethnischer Hintergrund, n (%)			
Weiß	6 (100,0)	8 (57,1)	14 (70,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Asiatisch	0	2 (14,3)	2 (10,0)
Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0
Nicht spezifiziert	0	0	0
Sonstige	0	2 (14,3)	2 (10,0)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder Latino	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Nicht hispanisch oder Latino	5 (83,3)	13 (92,9)	18 (90,0)
Nicht spezifiziert	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Sonstige	0	0	0
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	32,8 (13,34)	40,1 (12,82)	37,9 (13,08)
Median	27,1	36,9	35,3

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Min; Max	21; 55	20; 69	20; 69
Gewichtsgruppe (kg), n (%)			
< 25	2 (33,3)	1 (7,1)	3 (15,0)
≥ 25	4 (66,7)	13 (92,9)	17 (85,0)
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	133,8 (16,58)	142,3 (11,08)	139,8 (13,14)
Median	128,1	142,1	140,7
Min; Max	118; 156	117; 163	117; 163
BMI (kg/m²), n (%)			
Mittelwert (SD)	17,3 (2,76)	19,5 (4,61)	18,8 (4,19)
Median	16,6	18,1	17,5
Min; Max	15; 22	14; 30	14; 30
BMI-Gruppe (kg/m²), n (%)			
< P5: Untergewicht	0	1 (7,1)	1 (5,0)
≥ P5 bis < P85: Normalgewicht	5 (83,3)	6 (42,9)	11 (55,0)
≥ P85 bis < P95: Übergewicht	0	1 (7,1)	1 (5,0)
≥ P95: Fettleibigkeit	1 (16,7)	6 (42,9)	7 (35,0)

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika – Diagnose und Genotypisierung, Safety Analysis Set für Teil A und ITT-Population für Teil B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)
Bestätigung der HoFH-Diagnose, n (%)		
durch Genotypisierung	6 (100)	13 (92,9)
durch klinische Diagnose	0	1 (7,1)
Zeit seit der HoFH-Diagnose (Jahre)		
n	6	14
Mittelwert (SD)	5,59 (2,769)	5,38 (2,957)
Median	5,36	5,05
Min; Max	1,1; 9,5	0,4; 11,8
Genotyp, n (%)		

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)
Homozygot	4 (66,7)	4 (28,6)
Compound Heterozygot	2 (33,3)	10 (71,4)
Homozygote (LDLR), n (%)		
n (%)	4 (66,7)	4 (28,6)
defective/defective	3 (50,0)	3 (21,4)
negative/negative	1 (16,7)	1 (7,1)
Homozygote (LDLRAP1), n (%)		
n (%)	0	0
negative/negative	0	0
Compound Heterozygote (LDLR), n (%)		
n (%)	2 (33,3)	10 (71,4)
defective/defective	0	3 (21,4)
defective/negative	1 (16,7)	5 (35,7)
negative/negative	1 (16,7)	2 (14,3)
Doppelt Heterozygote (LDLR und APOB), n (%)		
n (%)	0	0
defective (LDL-R)/ defective (APOB)	0	0
negative (LDL-R)/ defective (APOB)	0	0
Homozygote (LDLR-Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)		
null/null	1 (16,7)	0
Nicht null/null	3 (50,0)	4 (28,6)
Compound Heterozygote (LDLR- Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)		
null/null	1 (16,7)	1 (7,1)
Nicht null/null	1 (16,7)	9 (64,3)
Rezeptor-negative Mutation in beiden LDLR Allelen oder LDLRAP1 Allelen, n (%)		
Ja ^a	2 (33,3)	3 (21,4)
Nein	4 (66,7)	11 (78,6)
null/null-Mutation in beiden LDLR Allelen oder LDLRAP1 Allelen, n (%)		
Ja ^b	2 (33,3)	1 (7,1)
Nein	4 (66,7)	13 (92,9)
Nicht Null/Null in beiden LDLR Allelen oder LDLRAP1 Allelen, n (%)		
Ja ^c	4 (66,7)	13 (92,9)
Nein	2 (33,3)	1 (7,1)

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)
a: Rezeptor-negative ist definiert als eine Variante, die Terminationscodons, Spleißstellenvarianten, Frame-Shifts und große Insertionen/Deletionen bewirkt.		
b: null/null ist definiert als LDL-R-Aktivität $\leq 15\%$.		
c: nicht null/null ist definiert als LDL-R-Aktivität $> 15\%$.		

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika – Blutlipide, Pooled Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	391,0 (222,14)	263,7 (90,97)	301,9 (149,10)
Median	306,0	235,0	240,0
Min; Max	217; 793	147; 431	147; 793
Apo-B (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	225,3 (103,57)	168,2 (47,49)	185,4 (71,33)
Median	191,0	156,5	160,0
Min; Max	145; 421	100; 258	100; 421
Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	411,2 (228,76)	282,2 (97,59)	320,9 (154,80)
Median	328,0	252,0	261,0
Min; Max	227; 822	161; 461	161; 822
Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	449,8 (225,12)	315,5 (88,33)	355,8 (150,54)
Median	372,0	290,5	296,0
Min; Max	263; 852	207; 481	207; 852
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	100,8 (40,40)	89,2 (55,87)	92,9 (50,64)
Median	108,5	69,0	72,0
Min; Max	51; 146	32; 220	32; 220
Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	116,0 (19,97)	99,6 (22,94)	104,5 (22,90)
Median	111,5	97,5	99,0
Min; Max	96; 147	58; 137	58; 147

Apo-B/Apo-A1 (Verhältnis) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	2,035 (1,1979)	1,880 (0,9927)	1,927 (1,0282)
Median	1,570	1,555	1,555
Min; Max	1,21; 4,39	0,79; 4,16	0,79; 4,39
Lp(a) (nmol/l) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	142,83 (236,386)	158,64 (142,516)	153,90 (169,284)
Median	28,0	106,0	68,0
Min; Max	18,0; 614,0	18,0; 417,0	18,0; 614,0
HDL-C (mg/dl) zur Baseline			
Mittelwert (SD)	38,7 (8,80)	33,3 (12,71)	34,9 (11,72)
Median	36,0	32,5	34,0
Min; Max	30; 51	12; 59	12; 59

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika, Pooled Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Statintherapie zur Baseline, n (%)			
Beliebiges Statin	6 (100)	12 (85,7)	18 (90,0)
Hochdosiertes Statin	4 (66,7)	6 (42,9)	10 (50,0)
Atorvastatin Tagesdosis zur Baseline (mg), n (%)			
10	0	0	0
20	0	0	0
40	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
60	0	1 (7,1)	1 (5,0)
80	0	2 (14,3)	2 (10,0)
Andere Dosis	0	0	0
Rosuvastatin Tagesdosis zur Baseline (mg), n (%)			
5	0	1 (7,1)	1 (5,0)
10	0	2 (14,3)	2 (10,0)
20	3 (50,0)	2 (14,3)	5 (25,0)
40	0	0	0
Andere Dosis	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Andere Dosen Rosuvastatin zur Baseline (mg), n (%)			
n (%)	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)

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

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
20 mg INTERMITTENT	0	1 (7,1)	1 (5,0)
40 mg einmal wöchentlich	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Nicht-Statins-LLT zur Baseline, n (%)			
Ja	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Ezetimib	6 (100)	13 (92,9)	19 (95,0)
Lomitapid	0	2 (14,3)	2 (10,0)
PCSK9-Inhibitor	0	0	0
Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie laut Prüfarzt, n (%)			
Ja	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Nein	0	0	0
HMG-COA-Inhibitor (Statin), n (%)			
Ja	6 (100)	12 (85,7)	18 (90,0)
Nein	0	2 (14,3)	2 (10)
Maximal tolerierte Dosis	5 (83,3)	12 (85,7)	17 (85,0)
Vorheriger Wechsel von verschiedenen Statinen aufgrund von Verträglichkeit, n (%)			
Ja	1 (16,7)	4 (28,6)	5 (25,0)
Nein	5 (83,3)	10 (71,4)	15 (75,0)
Lipidsenkende Therapie bei Screening, n (%)			
HMG-COA-Inhibitor (Statin)	6 (100)	12 (85,7)	18 (90,0)
Gallensäurebinder	2 (33,3)	2 (14,3)	4 (20,0)
PCSK9-Inhibitor	0	0	0
Apherese	5 (83,3)	7 (50,0)	12 (60,0)
Lomitapid	0	2 (14,3)	2 (10,0)
Ezetimib	6 (100)	13 (92,9)	19 (95,0)
Gesamtanzahl der Evinacumab-Infusionen, n (%)			
Mittelwert (SD)	11,67 (0,516)	18,00 (0,000)	16,10 (2,989)
Median	12,00	18,00	18,00
Min; Max	11,0; 12,0	18,0; 18,0	11,0; 18,0
Kumulative Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation (Wochen)^a, n (%)			
Mittelwert (SD)	48,50 (0,797)	72,47 (0,930)	65,28 (11,303)
Median	48,14	72,07	72,00
Min; Max	47,7; 49,6	71,6; 74,7	47,7; 74,7
Kumulative Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation nach Kategorie (Wochen)^b, n (%)			
≥ 1 Tag bis < 4 Wochen	0	0	0

Eigenschaft	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
≥ 4 bis < 8 Wochen	0	0	0
≥ 8 bis < 12 Wochen	0	0	0
≥ 12 bis < 16 Wochen	0	0	0
≥ 16 bis < 20 Wochen	0	0	0
≥ 20 bis < 24 Wochen	0	0	0
≥ 24 bis < 28 Wochen	0	0	0
≥ 28 bis < 32 Wochen	0	0	0
≥ 32 bis < 36 Wochen	0	0	0
≥ 36 bis < 40 Wochen	0	0	0
≥ 40 bis < 44 Wochen	0	0	0
≥ 44 bis < 48 Wochen	1 (16,7)	0	1 (5,0)
≥ 48 bis < 52 Wochen	5 (83,3)	0	5 (25,0)
≥ 52 bis < 56 Wochen	0	0	0
≥ 56 bis < 60 Wochen	0	0	0
≥ 60 bis < 64 Wochen	0	0	0
≥ 64 bis < 68 Wochen	0	0	0
≥ 68 bis < 72 Wochen	0	2 (14,3)	2 (10,0)
≥ 72 Wochen	0	12 (85,7)	12 (60,0)
<p>a: Kumulative Dauer der Exposition gegenüber der Studienmedikation (Wochen), definiert als: Teil-C-Behandlungsexposition für Teil-A-Patienten und Teil-B-Behandlungsexposition plus Teil-C-Behandlungsexposition für Teil-C-Patienten</p> <p>b: Kumulative Dauer der Exposition gegenüber der Studienmedikament nach Kategorie (Wochen), definiert als: Gesamtzahl der Teil-C-Infusionen für Patienten des Teils A und Gesamtzahl der Teil-B-Infusionen und Gesamtzahl der Teil-C-Infusionen für Patienten des Teils B.</p>			

Tabelle 4-48: Begleitende pharmakologische lipidsenkende Therapien (ATC-Klassen und *Preferred Terms*) in der Studie R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)

ATC-Klasse <i>Preferred Terms</i>	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)			
Ja	6 (100)	14 (100)	20 (100)
HMG-CoA-Reduktasehemmer, n (%)			
Ja	5 (83,3)	12 (85,7)	17 (85,0)
Rosuvastatin	2 (33,3)	5 (35,7)	7 (35,0)
Atorvastatin	1 (16,7)	4 (28,6)	5 (25,0)
Simvastatin	1 (16,7)	2 (14,3)	3 (15,0)
Rosuvastatin-Calcium	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Weitere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)			
Ja	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Ezetimib	6 (100)	13 (92,9)	19 (95,0)
Lomitapid	0	2 (14,3)	2 (10,0)
EPA Ethylester	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Evinacumab	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Fischöl	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Gallensäure bindende Mittel, n (%)			
Ja	2 (33,3)	2 (14,3)	4 (20,0)
Colesevelam Hydrochlorid	1 (16,7)	2 (14,3)	3 (15,0)
Colestyramin	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Begleitmedikation Patienten Teil A: Datum des Beginns oder des Endes der begleitenden Medikation bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes in Studienteil C oder die begleitende Medikation wird während des Zeitraums, in dem die Studienbehandlung anhält, fortgesetzt (vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikamentes in Teil C bis zum letzten Tag der Studienbehandlung in Teil C + 168 Tage);			
Begleitmedikation Patienten Teil B: Datum des Beginns oder des Endes der begleitenden Medikation bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes in Studienteil B oder die begleitende Medikation wird während des Zeitraums, in dem die Studienbehandlung anhält, fortgesetzt (vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikamentes in Teil B bis zum letzten Tag der Studienbehandlung in Teil C + 168 Tage oder bis zur letzten Verabreichung des Studienmedikaments in Teil B + 168 Tage für Patienten, die nicht an Teil C teilnehmen).			

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika der Lipoprotein-Apherese, Safety Analysis Set für Teil A, ITT-Population für Teil B, Safety Analysis Set für Teil C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Patienten in Teil A (N = 6)	Patienten in Teil B (N = 14)	Patienten in Teil C (N = 20)
Mindestens eine Apherese während der Studie, n (%)			
Ja	5 (83,3)	7 (50,0)	12 (60,0)
Apherese-Frequenz zur Baseline, n (%)			
Wöchentlich	4 (66,7)	3 (21,4)	7 (35,0)
Zweiwöchentlich	1 (16,7)	4 (28,6)	5 (25,0)
Apherese-Frequenz verändert während Behandlungszeitraum, n (%) ^a			
Ja	0	0	6 (30,0 %)
Zweiwöchentlich zu alle vier Wochen	-	-	2 (10,0)
Zweiwöchentlich zu wöchentlich	-	-	1 (5,0)
Wöchentlich zu Zweiwöchentlich	-	-	4 (20,0)
Wöchentlich zu alle vier Wochen	-	-	1 (5,0)
a: Ein Patient konnte mehr als eine Änderung während des Behandlungszeitraums haben.			

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika – Studienmedikation, Safety Analysis Set für Teil A, ITT-Population für Teil B, Pooled Safety Analysis Set für Teil C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Patienten in Teil A (N = 6)	Patienten in Teil B (N = 14)	Patienten in Teil C (N = 20)
Gesamtzahl an Infusionen mit Evinacumab			
Mittelwert (SD)	1,00 (0,000)	6,00 (0,000)	16,10 (2,989)
Median	1,00	6,00	18,00
Min; Max	1,0; 1,0	6,0; 6,00	11,0; 18,0
Durchschnittliche Dauer einer Evinacumab-Infusion (min), n (%)			
Mittelwert (SD)	64,50 (3,017)	65,18 (0,859)	65,31 (1,356)
Median	64,50	65,00	65,21
Min; Max	60,0; 69,0	64,2; 66,7	60,6; 67,3
Anzahl an Tagen zwischen zwei Evinacumab-Infusionen^a, n (%)			
Mittelwert (SD)	-	28,24 (0,895)	30,79 (3,843)
Median	-	28,00	28,79
Min; Max	-	27,4; 31,0	27,9; 38,4

Anzahl an unterbrochenen Infusionen, n (%)			
Unerwünschtes Ereignis	1 (16,7%)	1 (7,1 %)	-
Equipment-Fehler	-	1 (7,1 %)	-
Andere	1 (16,7%)	1 (7,1 %)	3 (-)

a: Die durchschnittliche Anzahl der Tage zwischen 2 Infusionen ist definiert als (Datum der letzten Dosis von Teil B oder Teil C - Datum der ersten Dosis von Teil B oder Teil C / (Anzahl der Infusionen -1) für Patienten, die mindestens 2 Infusionen erhalten.

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.

Studiendesign und Studiendurchführung der Studie R1500-CL-17100

Studienphasen

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige einarmige offene Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von fünf bis 11 Jahren. Sie umfasst die drei Studienteile A, B und C. Teil A entspricht einer Phase 1b-Studie und dient zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD). Die Teile B und C entsprechen der Phase 3 und dienen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab.

Studienteil A

- Eine bis zu 8-wöchige Run-in-Phase, z. B. für Patienten, deren HoFH-Diagnose durch eine Genotypisierung bestätigt werden musste, und für Patienten, deren lipidmodifizierende Therapie oder bei denen Parameter der Lipoprotein-Apherese (LA) vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 1- bis 2-wöchige Screening-Phase;
- Eine offene einmalige Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg IV Einzeldosis) und eine anschließende 16-wöchige Beobachtungsphase;

- Eine 8-wöchige Follow-up- (Nachbehandlungs-) Phase für die Patienten, die nicht an dem Studienteil C teilnahmen.

Der Studienteil A diente der Ermittlung der adäquaten Dosis des Studienmedikaments für die Studienteile B und C. Alle Patienten aus Teil A, die in Teil C aufgenommen wurden, erhielten zunächst Evinacumab in der Dosierung 15 mg/kg IV Q4W. Sobald die PK-Daten aller Patienten in Teil A bestimmt waren, wurde die Dosis für Teil B anhand der bisherigen kumulativen Daten aus Teil A festgelegt. Die Dosis für Teil B war auch die endgültige Dosis für Teil C. Die Dosis für Teil B und die endgültige Dosis für Teil C blieb nach der Auswertung der PK-Daten aus Studienteil A bei 15 mg/kg IV Q4W.

Der Zeitraum zwischen der Apherese-Behandlung vor der Baseline-Visite und der Baseline-Visite sollte mindestens 14 Tage oder 7 Tage betragen, abhängig von der Frequenz der LA-Behandlung des Patienten. Außerdem mussten Patienten ab der Baseline-Visite bis 4 Wochen nach Erhalt der Einzeldosis auf die LA verzichten, damit die PK/PD-Daten nicht verzerrt wurden. Danach erhielten die Patienten bis zum Ende der Beobachtungsphase die Apherese wieder in gewohntem Rhythmus. Alle Patienten, die Teil A erfolgreich abgeschlossen haben, konnten direkt im Anschluss an die Beobachtungsphase an Studienteil C teilnehmen. Für Patienten, die im Anschluss an Studienteil C teilnahmen, entfiel die Follow-up-Phase.

Studienteil B

- Eine bis zu 8-wöchige Run-in-Phase, z. B. für Patienten, deren HoFH-Diagnose durch eine Genotypisierung bestätigt werden musste, und für Patienten, deren lipidmodifizierende Therapie oder bei denen Parameter der LA vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 1- bis 2-wöchige Screening-Phase;
- Eine offene 24-wöchige Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg IV Q4W);
- Eine 20-wöchige Follow-up-(Nachbehandlungs-) Phase für die Patienten, die nicht an dem Studienteil C teilnahmen oder eine 24-wöchige Follow-up-(Nachbehandlungs-) Phase für Patienten, die die Behandlungsphase vorzeitig beendet haben.

Teil B begann, sobald die PK-Daten aller Patienten in Teil A ausreichend analysiert waren, um die Dosis für Teil B zu bestimmen. Zu den an Teil B teilnehmenden Patienten gehörten keine Patienten aus Teil A. Nach Abschluss der Behandlungsphase von Teil B konnten alle Patienten in Teil C übergehen. Die Nachbehandlungsphase entfiel in diesem Fall. Die Verabreichung von Evinacumab während Teil B erfolgte am Studienort. Bei Patienten, die eine LA erhielten, wurden alle Anstrengungen unternommen, Evinacumab innerhalb eines Tages nach Abschluss der Apherese zu verabreichen.

Studienteil C

- Eine offene 48-wöchige Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg IV Q4W);

- Eine 24-wöchige Follow-up- (Nachbehandlungs-) Phase.

In Teil C konnten Patienten, die Teil A oder Teil B abgeschlossen hatten, Evinacumab weiter erhalten. Der Teil C schloss sich dabei unmittelbar an den Studienteil A oder B an. Die erste Visite (Visit 1) in Teil C konnte am selben Tag stattfinden wie die EOT-Visite in Teil A (Visit 11) und Teil B (Visit 11). Patienten, die an einem CUP oder EAP teilnahmen, verzichteten auf die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Verabreichung von Evinacumab während Teil C erfolgte am Studienort. Bei Patienten, die eine LA erhielten, wurden alle Anstrengungen unternommen, Evinacumab innerhalb eines Tages nach Abschluss der Apherese zu verabreichen.

Gepoolte Analysen der Studienteile B und C

In dem vorliegenden Dossier beschrieben und zur Nutzenbewertung herangezogen werden die gepoolten Analysen aus den Studienteilen B und C. Bei den gepoolten Analysen handelt es sich um die kumulative Darstellung der Studiendaten aller Patienten, die an dem Studienteil B und/oder C teilgenommen haben. Zu den gepoolten Analysen gehören somit die Daten der Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Studienteil C sowie der Patienten aus Studienteil B während ihrer Teilnahme an den Studienteilen B und C.

Die Patientenpopulation der gepoolten Analysen besteht zum einen aus sechs Patienten, die in Studienteil A die Studie begonnen haben und anschließend alle an Studienteil C teilnahmen, sowie aus 14 Patienten, die in Studienteil B der Studie begannen und ebenfalls alle im Anschluss an Studienteil C teilgenommen haben. Insgesamt wurden demnach 20 Patienten in die gepoolte Analyse der Studienteile B und C eingeschlossen.

In Studienteil A haben die Patienten lediglich eine Einzeldosis des Studienmedikaments erhalten, was nicht einer Behandlung gemäß Produktinformation entspricht und dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird (1). Der Studienteil A diente ausschließlich der Bestimmung der PK und PD. Auf die Behandlung mit der Einzeldosis folgte eine 16-wöchige Beobachtungsphase. Aufgrund dieser langen Zeit, die zwischen der Einzeldosis und dem Beginn von Studienteil C lag, werden die Patienten zu Beginn von Studienteil C als naiv gegenüber dem Studienmedikament betrachtet. Ab dem Studienteil C erhielten die Patienten aus Studienteil A das Studienmedikament gemäß der Produktinformation (15 mg/kg IV Q4W). Demzufolge wird für die Patienten, die an Studienteil A teilgenommen haben, nur die Studienphase C als relevant eingeschätzt, im vorliegenden Dossier beschrieben und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Patienten, die in Studienteil B in die Studie eintraten, erhielten von Beginn an das Studienmedikament gemäß der Produktinformation (15 mg/kg IV Q4W) (1) und wurden in Studienteil C ohne Unterbrechung weiter behandelt. Somit werden für diese Patienten für die Nutzenbewertung die Daten aus den Studienteilen B und C herangezogen.

Das Pooled Safety Analysis Set enthält die gepoolten Daten der Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und der Patienten aus Teil B während ihrer Teilnahme an den Teilen B und C (siehe unten).

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

Die Patienten mussten alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

1. Männliche und weibliche Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren zum Zeitpunkt der Screening-Visite;
2. Diagnose einer funktionellen HoFH durch genetische oder klinische Kriterien:
 - **Genetische Kriterien**
 - a. Dokumentierte funktionelle Mutation oder Mutationen in beiden *LDLR*-Allelen; Patienten mit Null-Rezeptor-Mutationen auf beiden *LDLR*-Allelen, d. h. null-null, waren zugelassen;
 - b. Dokumentierte homozygote Mutationen im *LDLRAP1*-Gen, oder homozygote oder compound heterozygote Mutationen im *APOB*-Gen oder *PCSK9*-Gen; Patienten, die doppelt heterozygot waren, d. h. Mutationen auf verschiedenen Genen haben (z. B. *LDLR/PCSK9* oder *LDLR/APOB*), waren zugelassen;
 - **Klinische Kriterien**
 - c. Unbehandelt Gesamtcholesterin > 500 mg/dl (> 13 mmol/l) und Triglyceride < 300 mg/dl (< 7,8 mmol/l) und beide Elternteile mit dokumentiertem Gesamtcholesterin > 250 mg/dl oder Auftreten von kutanen oder tendinösen Xanthomen vor dem 10. Lebensjahr;
3. LDL-C > 130 mg/dl bei der Screening-Visite;
4. Körpergewicht von ≥ 15 kg;
5. Stabile maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (einschließlich täglicher Statine); Patienten, die keine maximale tägliche Statindosis einnehmen können, sollten nach dem Ermessen des Prüfarztes eine angemessene Dosis oder keine Statine erhalten. Beispiele für akzeptable Gründe der Patienten für die Einnahme einer niedrigeren Statindosis sind unter anderem: unerwünschte Wirkungen bei höheren Dosen, mangelnde Wirksamkeit, regionale Praxis, lokale Verschreibungsinformationen, Begleitmedikation. Die Gründe werden im CSR dokumentiert.
6. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung von Klinikbesuchen und studienbezogenen Prozeduren;
7. Unterzeichnete Einwilligungserklärung durch das/die Elternteil(e) oder den/die Erziehungsberechtigte(n); Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren (oder ab einem Alter, das vom IRB/EC festgelegt und in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften und

Anforderungen ist) müssen ebenfalls eine Willenserklärung für die Teilnahme an der Studie vorlegen und eine separate, von den Eltern/Erziehungsberechtigten unterzeichnete Einwilligungserklärung oder Willenserklärung unterzeichnen und datieren (gemäß der örtlichen Vorschriften und Anforderungen).

Ausschlusskriterien

Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

1. Pharmazeutische lipidmodifizierende Therapien, Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Therapien mit bekannter lipidmodifizierender Wirkung, deren Dosis/Einnahmeschema in den letzten vier Wochen (8 Wochen für PCSK9-Inhibitoren) vor der Screening-Visite nicht stabil war, und Patienten, die nicht bereit waren, an der Run-in-Phase teilzunehmen;
2. Patienten, die an Teil A teilnehmen und die Apherese zwischen der Baseline-Visite bis zur Visite in Woche 4 nicht unterbrechen können;
3. Lipoprotein-Apherese mit einer Einstellung (falls zutreffend) und einem Zeitplan, die nicht seit 8 Wochen vor dem Screening-Besuch stabil waren oder deren Aphereseplan voraussichtlich nicht über die gesamte Behandlungsdauer (48 Wochen) stabil sein würde; ein stabiler Zeitplan ist definiert als ein wöchentlicher Zeitplan (alle 7 ± 1 Tage) oder alle 2 Wochen (alle 14 ± 2 Tage);
4. Plasmapherese innerhalb von 8 Wochen vor der Screening-Visite oder geplante Plasmapherese während der Studienteile A oder B;
5. Vorhandensein einer klinisch signifikanten, unkontrollierten endokrinen Erkrankung, die bekanntermaßen Serumlipide oder Lipoproteine beeinflusst;
6. Neudiagnostizierter (innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening) Diabetes mellitus oder schlecht eingestellter Diabetes (HämoglobinA1c [HbA1c] > 9 %);
7. Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, es sei denn, es handelte sich um eine Ersatztherapie für Hypophysen- / Nebennierenerkrankung mit einem stabilen Schema seit mindestens 6 Wochen vor dem Screening; topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien galten nicht als systemisch und waren daher zulässig;
8. Medizinische Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (MI), einer perkutanen Koronarintervention (PCI), unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, Karotis-Chirurgie oder Stenting, Schlaganfall, transitorische ischämische Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Herzklappenersatz, Karotisrevaskularisation, endovaskuläres Verfahren oder chirurgischer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor dem der Screening-Visite;

9. Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre;
10. Verwendung von aktiven Prüfearzneimitteln innerhalb von 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist;
11. Bedingungen/Situationen wie:
 - a. Jede zum Zeitpunkt des Screenings festgestellte klinisch bedeutsame Auffälligkeit, die nach dem Urteil des Prüfarztes oder eines Unterprüfers eine sichere Durchführung der Studie ausschließen oder die Beurteilung der Endpunkte einschränken würde; z. B. schwere systemische Erkrankungen, Patienten mit kurzer Lebenserwartung;
 - b. Patienten, die vom Prüfarzt oder einem der Unterprüfer aus irgendeinem Grund als für die Studie ungeeignet angesehen werden, z. B.:
 - Als unfähig erachtet, bestimmte Anforderungen des Prüfplans zu erfüllen, z. B. geplante Visiten;
 - Prüfarzt oder Unterprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, sonstiges Studienpersonal oder deren Angehörige, die direkt an der Durchführung des Prüfplans beteiligt sind, usw.;
 - Vorhandensein anderer (z. B. geografischer oder sozialer) Umstände, die entweder nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten für die Dauer der Studie einschränken oder begrenzen würden;
12. Folgende Laborbefunde während der Screening-Phase:
 - Positiver Urin-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter;
 - Triglyceride > 300 mg/dl (> 4,52 mmol/l) (eine Wiederholung des Tests war zulässig);
 - Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3-Faches der oberen Grenze des Normalwertes (ULN) (eine Wiederholung des Tests war zulässig);
 - CPK > 3 x ULN (eine Wiederholung des Tests war zulässig);
13. Bekannte Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper oder einen Hilfsstoff in der Evinacumab-Infusionslösung;
14. Sexuell aktive Männer und sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Screenings;

15. Weibliche Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie die Menstruation eingesetzt hat und entweder:

- Ein positiver Urin-Schwangerschaftstest festgestellt wurde, oder
- Sexuell aktiv sind und keine etablierte hochwirksame Verhütungsmethode anwenden oder die nicht bereit waren, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Dauer der Studie und für mindestens 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden; zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehören:
 - Stabile orale, intravaginale oder transdermale Anwendung einer kombinierten (Östrogen und Gestagen enthaltenden) hormonellen Empfängnisverhütung, die mit einer Hemmung des Eisprungs einhergeht und 2 oder mehr Zyklen vor dem Screening erstmals angewendet wurde;
 - Stabile orale, injizierte und implantierte Anwendung einer nur Gestagene enthaltenden hormonellen Empfängnisverhütung, die mit einer Hemmung des Eisprungs einhergeht und 2 oder mehr Zyklen vor dem Screening erstmals angewendet wurde;
 - Intrauterinpeessar oder Intrauterines Hormonfreisetzungssystem;
 - Beidseitige Eileiterligatur;
 - Vasektomierter Partner (die Vasektomie des Partners galt als hochwirksame Verhütungsmethode unter der Voraussetzung, dass der Partner der einzige Sexualkontakt der WOCBP-Studienteilnehmerin war, und dass der vasektomierte Partner eine ärztliche Bestätigung des chirurgischen Erfolgs erhalten hat);
 - Sexuelle Abstinenz (sexuelle Abstinenz galt nur dann als hochwirksame Methode, wenn während des gesamten Studienzeitraums auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichtet wurde); es handelte sich um echte Abstinenz, wenn dies der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten entsprach; periodische Abstinenz (Kalender, symptothermale Methode, Follikelsprung-Methode), Unterbrechen des Geschlechtsverkehrs vor der Ejakulation (Coitus interruptus), Spermizide und die Laktationsamenorrhö-Methode waren keine akzeptierten Verhütungsmethoden;

16. Männliche Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt während der Studie sexuell aktiv werden und die während der Dauer der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments keine medizinisch akzeptable Verhütung im Sinne einer Barrieremethoden mit Spermiziden konsistent anwenden;

17. Personen, die auf behördliche oder gerichtliche Anordnung in einer Einrichtung untergebracht sind.

Ort der Durchführung

Die Studie R1500-CL-17100 wurde an insgesamt 10 Standorten in Europa, Australien, Asien und Nordamerika durchgeführt. Es wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt. 9 Patienten wurden an Standorten in der Europäischen Union (EU) (Österreich: 5 Patienten, Niederlande: 4 Patienten) und 7 Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika behandelt. Die restlichen Patienten waren folgendermaßen verteilt: Australien: 2 Patienten, und Taiwan: 2 Patienten.

Anzahl der Studienteilnehmer und Patientendisposition

Tabelle 4-51: Darstellung der Disposition der Studienteilnehmer in der Studie R1500-CL-17100

Eigenschaft	Patienten aus Teil A (N = 6)	Patienten aus Teil B (N = 14)	Alle Patienten (aus Teil A + Teil B) (N = 20)
Patienten zum Screening (unterzeichnete Einwilligungserklärung), n (%)			
n	-	-	23 (100)
Nach dem Screening ausgeschlossen	-	-	3 (13,0)
Patienten in Studienteil A, n (%)			
Eingeschlossen	6 (100)	-	-
Eingeschlossen, aber nicht behandelt	0	-	-
Eingeschlossen und behandelt	6 (100)	-	-
Die Behandlungsphase in Teil A abgeschlossen (wie im CRF)	6 (100)	-	-
In Studienteil C übergegangen	6 (100)	-	-
Die Behandlungsphase in Teil A abgeschlossen (abgeleitet) ^a	6 (100)	-	-
Teil A nicht abgeschlossen (wie im CRF)	0	-	-
Teil A aufgrund von COVID-19 nicht abgeschlossen	0	-	-
Patienten in Studienteil B, n (%)			
Eingeschlossen	-	14 (100)	-
Eingeschlossen, aber nicht behandelt	-	0	-

Eigenschaft	Patienten aus Teil A (N = 6)	Patienten aus Teil B (N = 14)	Alle Patienten (aus Teil A + Teil B) (N = 20)
Eingeschlossen und behandelt	-	14 (100)	-
Die Behandlungsphase in Teil B abgeschlossen (wie im CRF)	-	14 (100)	-
In Studienteil C übergegangen	-	14 (100)	-
Die Behandlungsphase in Teil B abgeschlossen (abgeleitet) ^b	-	14 (100)	-
Teil B nicht abgeschlossen (wie im CRF)	-	0	-
Teil B aufgrund von COVID-19 nicht abgeschlossen	-	0	-
Patienten in Studienteil C, n (%)			
Behandelt	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Die Behandlungsphase in Teil C abgeschlossen (wie im CRF)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Die Behandlungsphase in Teil C abgeschlossen (abgeleitet) ^c	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Die Behandlungsphase in Teil C nicht abgeschlossen (wie im CRF)	0	0	0
Die Behandlungsphase in Teil C aufgrund von COVID-19 nicht abgeschlossen	0	0	0
Behandlung dauert an	0	0	0
Die Studie abgeschlossen, n (%)			
Ja	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Die Studie nicht abgeschlossen, n (%)			
Ja	0	0	0
Die Studie dauert an, n (%)			
Ja	0	0	0
<p>a: Patienten, die den Besuch in Woche 16 absolviert haben.</p> <p>b: Patienten, mit einer Dauer der Studienbehandlung in Teil B ≥ 20 Wochen und die in Teil B den Besuch in Woche 48 absolviert haben.</p> <p>c: Patienten, mit einer Dauer der Studienbehandlung in Teil C ≥ 44 Wochen und die in Teil C den Besuch in Woche 48 absolviert haben.</p>			

In der Tabelle 4-51 ist die Disposition der Studienteilnehmer der Studie R1500-CL-17100 dargestellt. Patienten, die an Studienteil A teilgenommen haben, waren von der Teilnahme an Teil B ausgeschlossen. Patienten aus den Teilen A und B konnten anschließend an Teil C teilnehmen.

Insgesamt wurden 23 Patienten gescreent (einschließlich Einverständniserklärung). Davon wurden drei Patienten nach dem Screening nicht in die Studie aufgenommen. Dies lag in zwei Fällen an der Rücknahme der Einverständniserklärung und in einem anderen Fall wurde ein „anderer“ Grund angegeben, bei welchem es sich um COVID-19 handelte. Es wurden sechs Patienten in den Studienteil A eingeschlossen und behandelt. Alle Patienten haben den Studienteil A abgeschlossen und anschließend an Studienteil C teilgenommen. In den Studienteil B wurden 14 Patienten eingeschlossen, behandelt und haben diesen auch abgeschlossen. Zum finalen Datenschnitt (30.05.2023) waren alle 14 Patienten in den Studienteil Teil C übergegangen. Insgesamt wurden 20 Patienten (6 Patienten aus Studienteil A und 14 Patienten aus Studienteil B) in Studienteil C behandelt. Zum finalen Datenschnitt am 30.05.2023 hatten 20/20 Patienten (100 %) die Behandlungsphase des Teils C und die gesamte Studie abgeschlossen (vgl. Tabelle 4-51).

Interventionen

Evinacumab-Behandlung

Während der Studienphasen B und C wurden alle teilnehmenden Patienten zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie mit Evinacumab gemäß Produktinformation in körperrgewichtabhängiger Dosierung (15 mg/kg) alle vier Wochen behandelt (1) (siehe Tabelle 4-43). In Studienteil B erhielten die Patienten die initiale Dosis Evinacumab an Tag 1 zur Baseline-Visite. Patienten aus Teil A erhielten die initiale Gabe von Evinacumab in Teil C. Die IV-Dosis sollte anhand des letzten Gewichts des Patienten vorbereitet werden. Das letzte Gewicht war entweder das Gewicht zur aktuellen Visite oder, wenn das Gewicht zur aktuellen Visite bei der Vorbereitung der Dosis nicht verfügbar war, das Gewicht zur vorherigen Visite. Weitere Anweisungen zur Vorbereitung der Dosis sind im Pharmacy Manual enthalten. Jede Dosis sollte innerhalb von ± 7 Tagen bezogen auf den ursprünglich geplanten Termin verabreicht werden.

Begleitende pharmakologische lipidsenkende Therapien

In Tabelle 4-47 sind die begleitenden pharmakologischen lipidsenkenden Therapien dargestellt, welche die Patienten der Studie R1500-CL-17100 erhielten. In der Tabelle 4-48 sind die begleitenden lipidsenkenden Therapien zusätzlich nach ATC-Klassen und *Preferred Terms* dargestellt, welche während der Teile B und C der Studie R1500-CL-17100 mit Evinacumab zur Anwendung kamen.

Zur Baseline erhielten alle Patienten (20/20 Patienten, 100 %) mindestens ein Mittel, welches den Lipidstoffwechsel beeinflusst. 18/20 Patienten (90,0 %) nahmen ein Statin ein. 10/20 Patienten (50,0 %) erhielten hochdosierte Statine und 17/20 Patienten (85 %) eine maximal tolerierte Dosis eines HMG-CoA-Reduktasehemmers. Am häufigsten wurden aus

dieser Wirkstoffklasse Rosuvastatin (Einsatz bei 7/20 Patienten, 35,0 %) und Atorvastatin (Einsatz bei 5/20 Patienten, 25,0 %) angewandt.

Alle 20/20 Patienten (100 %) erhielten zur Baseline zusätzlich eine nicht auf Statinen beruhende lipidsenkende Therapie: Die am häufigsten verwendete lipidsenkende Nicht-Statintherapie war zur Baseline Ezetimib (19/20 Patienten, 95,0 %). Zudem wurden 2/10 Patienten (10,0 %) mit Lomitapid behandelt. Gallensäure bindende Mittel wurden bei 4/20 Patienten (20,0 %) eingesetzt. Zudem erhielt 1/20 Patienten (5,0 %) Fischöl. Das Regime der begleitenden lipidsenkenden Therapie war von allen Studienteilnehmern über den gesamten Studienzeitraum konstant zu halten, um einen Einfluss von Änderungen des begleitenden lipidsenkenden Therapieregimes als konfundierende Variable auf die Wirksamkeitsuntersuchung von Evinacumab zu vermeiden.

Alle 20 Patienten (100 %) wurden bereits zur Baseline mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie behandelt. Für diese Patienten attestierte der Prüfarzt entsprechend, dass zu Beginn der Studie keine zusätzlichen therapeutischen Möglichkeiten für eine weitere Senkung des Lipidspiegels zur Verfügung standen. Unabhängig davon, ob ein Patient eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (Statin, PCSK9-Inhibitor usw.) erhielt oder nicht, waren die Gründe, weshalb der Patient die verschiedenen Behandlungen erhielt bzw. nicht erhielt (z. B. wegen Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit), im Case Report Form zu dokumentieren.

Sonstige Begleitmedikation

Tabelle 4-52: Begleitmedikation mit Ausnahme von lipidsenkenden Therapien (ATC-Klassen) in der Studie R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)

ATC-Klasse	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Vitamine, n (%)	5 (83,3)	5 (35,7)	10 (50,0)
Analgetika, n (%)	2 (33,3)	9 (64,3)	11 (55,0)
Entzündungshemmende und antirheumatische Mittel, n (%)	4 (66,7)	4 (28,6)	8 (40,0)
Impfstoffe, n (%)	1 (16,7)	6 (42,9)	7 (35,0)
Antithrombotische Mittel, n (%)	2 (33,3)	4 (28,6)	6 (30,0)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung, n (%)	3 (50,0)	2 (14,3)	5 (25,0)
Anästhetika, n (%)	2 (33,3)	3 (21,4)	5 (25,0)
Antianämische Mittel, n (%)	2 (33,3)	2 (14,3)	4 (20,0)
Mittel gegen Obstipation, n (%)	2 (33,3)	3 (21,4)	5 (25,0)

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

ATC-Klasse	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung, n (%)	1 (16,7)	4 (28,6)	5 (25,0)
Husten- und Erkältungsmittel, n (%)	2 (33,3)	1 (7,1)	3 (15,0)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, n (%)	1 (16,7)	2 (14,3)	3 (15,0)
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, n (%)	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, n (%)	1 (16,7)	3 (21,4)	4 (20,0)
Kortikosteroide zur dermatologischen Anwendung, n (%)	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Mineralstoffe, n (%)	1 (16,7)	2 (14,3)	3 (15,0)
Hals- und Rachentherapeutika, n (%)	1 (16,7)	2 (14,3)	3 (15,0)
Diuretika, n (%)	2 (33,3)	1 (7,1)	3 (15,0)
Ophthalmika, n (%)	2 (33,3)	0	2 (10,0)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, n (%)	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Psycholeptika, n (%)	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, n (%)	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Herztherapeutika, n (%)	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Kontrastmittel, n (%)	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, n (%)	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Radiodiagnostika, n (%)	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Rhinologika, n (%)	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Antihämorrhagika, n (%)	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Antihypertensiva, n (%)	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Antiseptika und Desinfektionsmittel, n (%)	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Begleitmedikation Patienten Teil A: Datum des Beginns oder des Endes der begleitenden Medikation bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes in Studienteil C oder die begleitende Medikation wird während des Zeitraums, in dem die Studienbehandlung anhält, fortgesetzt (vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikamentes in Teil C bis zum letzten Tag der Studienbehandlung in Teil C + 168 Tage);			

ATC-Klasse	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Begleitmedikation Patienten Teil B: Datum des Beginns oder des Endes der begleitenden Medikation bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes in Studienteil B oder die begleitende Medikation wird während des Zeitraums, in dem die Studienbehandlung anhält, fortgesetzt (vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikamentes in Teil B bis zum letzten Tag der Studienbehandlung in Teil C + 168 Tage oder bis zur letzten Verabreichung des Studienmedikaments in Teil B + 168 Tage für Patienten, die nicht an Teil C teilnehmen).			

In der Tabelle 4-52 sind die Begleitmedikationen nach ATC-Klassen, die während der Teile B und C der R1500-CL-1700 Studie eingenommen wurden, mit Ausnahme der lipidsenkenden Therapien, dargestellt. Die beiden am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Analgetika (11/20 Patienten (55,0 %)) und Vitamine (10/20 Patienten (50,0 %)).

Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation

Tabelle 4-53: Bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie R1500-CL-17100

Protokollabweichung	Alle in die Studie aufgenommenen Patienten (N = 20)
Patienten mit einer bedeutenden Protokollabweichung bei der Begleitmedikation, n (%)	1 (5,0 %)
Erhalt einer ausgeschlossenen Begleitmedikation, n (%)	
Ja, n (%)	1 (5,0 %)
Begleitende lipidsenkende Therapie, welche vor Screening nicht stabil war, n (%)	1 (5,0 %)

In der Tabelle 4-53 sind bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie R1500-CL-17100 dargestellt. Es kam bei 1/20 Patienten (5,0 %) zu einer Abweichung bei der Begleitmedikation. Bei diesem Patienten war die begleitende lipidsenkende Therapie nicht seit mindestens 4 Wochen vor dem Screening stabil.

Begleitende nicht-pharmakologische lipidsenkende Therapien

Als nicht-pharmakologische lipidsenkende Therapie wurde in der Studie R1500-CL-1700 die LA zur begleitenden Behandlung der Patienten angewandt (siehe Tabelle 4-49). In Studienteil A wurde bei 5/6 Patienten (83,3 %) mindestens eine Apherese-Behandlung durchgeführt. Während des Behandlungszeitraums in Teil B erhielten 7/14 Patienten (50,0 %) mindestens eine Apherese. Dabei erhielten 4/6 Patienten (66,7 %) bzw. 3/14 Patienten (21,4 %) eine wöchentliche Behandlung in Teil A bzw. B. Bei 1/6 Patienten (16,7 %) bzw.

4/14 Patienten (28,6 %) wurde zur Baseline zweiwöchentlich eine Apherese-Behandlung durchgeführt. Bei keinem der Patienten wurde während des Behandlungszeitraums in Teil A oder B die Häufigkeit der Apherese geändert.

Während des Behandlungszeitraums in Studienteil C wurde bei insgesamt 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens eine LA durchgeführt. Dabei erhielten 7/20 Patienten (35,0 %) eine wöchentliche Behandlung und 5/20 Patienten (25,0 %) eine zweiwöchentliche Behandlung zur Baseline. Während des Studienteils C war es erlaubt, die Apherese-Frequenz nach Ermessen des Prüfarztes anzupassen. Bei 6/20 Patienten (30,0 %) wurde während des Behandlungszeitraums in Teil C die Häufigkeit der Behandlung gegenüber der Baseline geändert. Dabei wurde unter Behandlung mit Evinacumab die Apheresefrequenz am häufigsten von wöchentlich auf zweiwöchentlich reduziert (4/20 Patienten, 20,0 %). Bei 2/20 Patienten (10,0%) wurde die LA-Frequenz von zweiwöchentlich zu alle vier Wochen reduziert. Bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit sogar von wöchentlich auf alle vier Wochen reduziert. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit von zweiwöchentlich zu wöchentlich geändert.

Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien und Prozeduren

Tabelle 4-54: Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien (LA ausgeschlossen) in der Studie R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Mindestens eine begleitende nicht-pharmakologische Therapie, n (%)	2 (33,3)	3 (21,4)	5 (25,0)
Untersuchungen, n (%)	2 (33,3)	1 (7,1)	3 (15,0)
Röntgen des Abdomens	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Stresstest des Herzens	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Computertomographie	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Computertomographie Herz	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Echokardiogramm	2 (33,3)	0	2 (10,0)
Elektrokardiogramm	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Magnetresonanztomographie Herz	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Myokardperfusionsscan	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Ultraschall des Abdomens	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe, n (%)	2 (33,3)	3 (21,4)	5 (25,0)
Korrektur einer Aortenisthmusstenose	1 (16,7)	0	1 (5,0)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	Patienten Teil A (N = 6)	Patienten Teil B (N = 14)	Gesamtheit der Patienten aus Teil A und B (N = 20)
Aortenklappenersatz	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Zentralvenenkatheter	1 (16,7)	0	1 (5,0)
Cochleaimplantat	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Anschließen eines Dialysegeräts	0	1 (7,1)	1 (5,0)

Begleitmedikation in Teil A: Datum des Beginns oder des Endes der begleitenden Medikation bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes in Studienteil C oder die begleitende Medikation wird während des Zeitraums, in dem die Studienbehandlung anhält, fortgesetzt (vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikamentes in Teil C bis zum letzten Tag der Studienbehandlung in Teil C + 168 Tage);

Begleitmedikation in Teil B: Datum des Beginns oder des Endes der begleitenden Medikation bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes in Studienteil B oder die begleitende Medikation wird während des Zeitraums, in dem die Studienbehandlung anhält, fortgesetzt (vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikamentes in Teil B bis zum letzten Tag der Studienbehandlung in Teil C + 168 Tage oder bis zur letzten Verabreichung des Studienmedikaments in Teil B + 168 Tage für Patienten, die nicht an Teil C teilnehmen).

In der Tabelle 4-54 sind die begleitenden nicht-pharmakologischen Therapien dargestellt (LA ausgeschlossen), welche die Patienten während der Teile B und C der Studie R1500-CL-1700 erhielten. Es kam bei insgesamt 5/20 Patienten (25,0 %) zur Anwendung von mindestens einer begleitenden nicht-pharmakologischen Therapie. Untersuchungen wurden bei 3/20 Patienten (15,0 %) durchgeführt und chirurgische und medizinische Eingriffe kamen bei 5/20 Patienten (25,0 %) zum Einsatz. Die häufigste nicht-pharmakologische Therapie bzw. Untersuchung war das Echokardiogramm (2/20 Patienten, 10 %).

Zeitraum und Datenschnitte

Die Initiierung der Studie (*study initiation date*) R1500-CL-17100 fand am 29.06.2020 statt, an dem der erste Patient des Studienteils A die erste Visite absolvierte. Der vorläufige Datenschnitt (*interim data cut-off*) wurde für den Studienteil A am 11.02.2021, für den Studienteil B am 31.01.2022 und für den Studienteil C am 02.06.2022 vorgenommen. Der Zwischenbericht (*Interim CSR*) enthält die Daten der abgeschlossenen Studienteile A und B sowie die vorläufigen Ergebnisse aus dem zu diesem Zeitpunkt noch andauernden Studienteil C. Der finale Datenschnitt für den Studienteil C erfolgte am 30.06.2023 und die endgültigen Ergebnisse der abgeschlossenen Studie wurden in einem finalen Bericht (*final CSR*) festgehalten. Im Dossier zur Nutzenbewertung werden für den Studienteil B die Daten des Zwischenberichts und für den Studienteil C sowie die gepoolte Analyse der Studienteile B und C die Daten des finalen Berichts dargestellt.

Analysepopulationen

Intent-To-Treat (ITT) -Population

Die ITT-Population enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments in Teil B erhalten haben.

Modified ITT (mITT) -Population

Die mITT-Population enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments in Teil B erhalten haben und für die auswertbare Daten zum primären Endpunkt vorliegen. Der primäre Endpunkt gilt als auswertbar, wenn beide der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Vorhandensein mindestens eines Messwerts für den berechneten LDL-C-Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (d. h. Baseline);
- Vorhandensein mindestens eines berechneten LDL-C-Wertes während des Behandlungszeitraums für die Wirksamkeit und innerhalb eines der Fenster für die Wirksamkeitsanalyse bis zur Woche 24. Der Zeitraum für die Wirksamkeitsuntersuchung ist definiert als der Zeitraum von der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zu 35 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments in Teil B.

Safety Analysis Set (SAF)

Das SAF enthält alle Patienten aus Teil A und Teil B, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments im jeweiligen Behandlungszeitraum der Studie erhalten haben.

Part C Safety Analysis Set

Das Part C Safety Analysis Set enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments in Teil C erhalten haben.

Pooled Safety Analysis Set

Das Pooled Safety Analysis Set enthält alle Patienten aus Teil A, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments in Teil C erhalten haben, sowie alle Patienten aus Teil B, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments in Teil B erhalten haben.

Pharmacokinetic (PK) Analysis Set

Das PK-Set enthält alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und bei denen mindestens eine Messung der Evinacumab-Konzentration nach der Baseline vorliegt.

Anti-drug Antibody Analysis Set (ADA)

Das ADA-Set enthält alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und bei denen mindestens ein auswertbares ADA-Ergebnis nach der ersten Dosis des Studienmedikaments

vorliegt. Proben, die im ADA-Test positiv sind, können im neutralisierenden Antikörpertest weiter analysiert werden.

NAb Analysis Set

Das NAb Analysis Set enthält alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und die auf ADA getestet wurden und für die mindestens ein auswertbares NAb-Ergebnis nach der ersten Dosis des Studienmedikaments vorliegt. ADA-negative Patienten und Proben werden im NAb-Analyseset als negativ angenommen.

Target Analysis Set

Das Target Analysis Set enthält alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und für die mindestens eine auswertbare ANGPTL3-Messung nach der ersten Dosis des Studienmedikaments vorliegt.

Concentration-Response (C-R) Analysis Set

Das C-R Analysis Set enthält alle Patienten des PK-Sets mit mindestens einem auswertbaren Baseline-Wert und einer auswertbaren Post-Dosis-Wirkungsmessung für LDL-C und/oder einen anderen relevanten Lipidparameter.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline der Teile B und C der Studie R1500-CL-17100 sind in Tabelle 4-44 dargestellt. Insgesamt wurden 20 Patienten behandelt. Dabei waren 8/20 Patienten (40,0 %) männlich und 12/20 (60,0 %) weiblich. Das Durchschnittsalter der Patienten zur Baseline betrug 9,0 Jahre (SD = 1,84; Median = 9,0) mit einer Altersspanne von ≥ 5 bis < 12 Jahren. 11/20 Patienten (55,0 %) waren ≥ 5 bis < 10 Jahre alt und 9/20 Patienten (45,0 %) waren in der Alterskategorie der ≥ 10 bis < 12 -Jährigen. Das Durchschnittsgewicht der Patienten betrug 37,9 kg (SD = 13,08; Median = 35,3) und der Durchschnitts-BMI lag bei $18,8 \text{ kg/m}^2$ (SD = 4,19; Median = 17,5).

Die Patienten waren außerdem überwiegend weiß (14/20 Patienten, 70,0 %). Die anderen Patienten waren schwarz oder afroamerikanisch: 1/20 Patienten, 5,0 %; asiatisch: 2/20 Patienten, 10,0 %; Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner: 1/20 Patienten, 5,0 %; andere Herkunft: 2/20 Patienten, 10,0 %) Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit waren 18/20 Patienten (90,0 %) nicht hispanisch oder lateinamerikanisch und 1/20 Patienten (5,0 %) war hispanisch oder lateinamerikanisch. Bei den übrigen Patienten wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht angegeben.

Krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline sind für die Patienten, die an den Teilen B und C der Studie R1500-CL-17100 teilgenommen haben, in Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 dargestellt.

Diagnostik der eingeschlossenen HoFH-Patienten

Die Patienten konnten entweder aufgrund einer HoFH-Diagnose anhand von klinischen Parametern oder anhand einer vor Studienbeginn durchgeführten Genotypisierung an der Studie teilnehmen. Bei allen Patienten aus Teil A (6/6 Patienten, 100 %) und bei 13/14 Patienten (92,9 %) aus Teil B wurde die HoFH-Diagnose durch Genotypisierung gestellt. Bei 1/14 Patienten (7,1 %) aus Teil B wurde die HoFH anhand von klinischen Parametern diagnostiziert. Die durchschnittliche Zeit, die zu Studienbeginn seit der HoFH-Diagnose vergangen war, betrug in der Studienpopulation aus Teil A 5,59 Jahre (SD = 2,769; Median = 5,36) und in der Studienpopulation aus Teil B 5,38 Jahre (SD = 2,957; Median = 5,05) (siehe Tabelle 4-45).

Da bei der HoFH aufgrund der krankheitsspezifisch extrem erhöhten LDL-C-Spiegel schnellstmöglich eine adäquate lipidsenkende Therapie einzuleiten ist, wird mit der entsprechenden Therapie bei den betroffenen Patienten umgehend nach der Diagnosestellung begonnen (6, 7). Die Zeit seit der Diagnose spiegelt also in dieser Patientenpopulation annäherungsweise die Zeit wider, die die Patienten bereits eine lipidsenkende Therapie erhalten. Da die Diagnose in der Studienpopulation im Median bereits 5,05 bis 5,36 Jahre zurücklag, ist davon auszugehen, dass seit der Diagnose bis zu Studienbeginn bei allen Studienteilnehmern bereits eine sorgfältige Optimierung des individuellen Therapieregimes erfolgt war und die Patienten somit bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten.

Genotypisierung der eingeschlossenen HoFH-Patienten

Alle Patienten der Studie R1500-CL-17100 wurden unabhängig von der Diagnosemethode genotypisiert, um für die HoFH ursächliche Mutationen in den Genen *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* und/oder *LDLRAP1* zu identifizieren oder zu bestätigen. Neben der Bestimmung der betroffenen Gene erfolgte bei den Studienteilnehmern eine Genotypisierung nach der genetischen Konstellation der vorliegenden Mutationen in Homozygote, Compound Heterozygote und doppelt Heterozygote (siehe Tabelle 4-45).

Da die Schwere des resultierenden Krankheitsphänotyps nicht unmittelbar von der Art der vorliegenden Mutation abzuleiten ist, werden HoFH-Genotypen zusätzlich nach der vorliegenden LDL-R-Aktivität in null/null (Belege für eine LDL-R-Restaktivität von < 15 %, schwerwiegende Ausprägung der Erkrankung.), negativ/negativ (Vorliegen von Mutationen in Stopcodons, *Frame Shifts*, Veränderungen in *Splice Sites*, große oder kleine Insertionen bzw. Deletionen oder *Copy Number Variations*, jeweils assoziiert mit einer schweren Ausprägung der HoFH) und *defective* (Vorliegen einer Loss-Of-Function-Mutation, bei der noch eine LDL-R-Restaktivität besteht, assoziiert mit weniger schwerwiegender Ausprägung der Erkrankung), eingeteilt (9, 97-99).

In der Studie R1500-CL-17100 wurden 4/6 Patienten (66,7 %) aus Teil A und 4/14 Patienten (28,6 %) aus Teil B als homozygot identifiziert. Dabei wiesen 4/6 Patienten (66,7 %) aus Teil A (3 Patienten defective/defective und 1 Patient negative/negative) und 4/14 Patienten (28,6 %) aus Teil B (3 defective/defective und 1 negative/negative) eine homozygote *LDLR*-Mutation

auf. Bei 2/6 Patienten (33,3 %) aus Teil A (1 Patient defective/negative und 1 Patient negative/negative) und 10/14 Patienten (71,4 %) aus Teil B (3 Patienten defective/defective, 5 Patienten defective/negative, und 2 Patienten negative/negative) lag ein compound heterozygoter Genotyp im *LDLR*-Gen vor. Es gab weder Patienten mit homozygoten *LDLRAP1*-Mutationen noch mit doppelt heterozygoten *LDLR*- und *APOB*-Mutationen.

Ein null/null-Genotyp wurde bei 2 Patienten des Studienteils A bei jeweils einem Träger einer compound heterozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (1/6 Patienten, 16,7 %) und einem Träger einer homozygoten *LDLR*-Mutation (1/6 Patienten, 16,7 %) festgestellt. Zudem wurde 1/14 Patienten (7,1 %) aus Studienteil B, der Träger einer compound heterozygoten Mutation im *LDLR*-Gen war, als null/null kategorisiert. Bei diesen insgesamt drei Patienten lagen somit Belege für eine minimale Restaktivität des LDL-R von ≤ 15 % vor.

Bei 2/6 Patienten (33,3 %) des Studienteils A und 3/14 Patienten (21,4 %) des Studienteils B wurde eine Rezeptor-negative Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen bestätigt. Bei diesen insgesamt fünf Patienten lagen somit Mutationen vor, die nahelegten, dass die Patienten nicht über einen funktionalen LDL-R verfügten.

Somit lag bei einem Teil der Studienpopulation der R1500-CL-17100-Studie eine Mutation vor, die mit einer besonders schweren Ausprägung der HoFH in Verbindung steht (null/null-Genotyp: 3/20 Patienten; negative/negative-Genotyp: 5/20 Patienten).

Blutlipide zur Baseline

Eine Übersicht der Blutlipide zur Baseline ist für die Patienten, die an den Teilen B und C der Studie R1500-CL-17100 teilgenommen haben, in Tabelle 4-46 dargestellt. Der berechnete durchschnittliche Baseline-LDL-C-Wert lag, charakteristisch für HoFH, mit 301,9 mg/dl (SD = 149,10; Median = 240,0) in einem deutlich erhöhten Bereich. Die Ergebnisse der anderen Lipidparameter wie Apo-B, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) waren ebenfalls erhöht, was mit der Dyslipidämie der HoFH in Einklang steht.

Charakteristika der Behandlung mit Evinacumab

Während der Teile B und C der Studie R1500-CL-17100 erhielten die Patienten durchschnittlich 16,10 Infusionen (SD = 2,989; Median = 18,00) über eine mittlere Dauer der Behandlung mit dem Studienmedikament von 65,28 Wochen (SD = 11,303; Median = 72,00) (siehe Tabelle 4-47). Die durchschnittliche Infusionsdauer betrug 65,18 min (SD = 0,859; Median = 65,00) während Studienteil B und 65,31 min (SD = 1,356; Median = 65,21) während Studienteil C. Die mittlere Anzahl der Tage zwischen den Infusionen betrug 28,24 Tage (SD = 0,895; Median = 28,00) in Studienteil B und 30,79 Tage (SD = 3,843; Median = 28,79) in Studienteil C (siehe Tabelle 4-50).

Infusionsunterbrechungen traten sowohl in Studienteil B als auch in Teil C auf. Bei jeweils 1/14 Patienten (7,1 %) wurde die Infusion während des Studienteils B aufgrund einer Nebenwirkung, eines Equipment-Fehlers oder aus einem anderen Grund unterbrochen. Bei 3/20 Patienten (15,0 %) wurde in Studienteil C eine Infusionsunterbrechung aufgrund anderer Gründe dokumentiert (siehe Tabelle 4-50).

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- LDL-C-Reduktion: Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels, gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline sowie Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation;
- Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline;
- Veränderung der Apolipoproteine: Veränderung der Plasmaspiegel von Apolipoproteinen, gemessen anhand der prozentualen und absoluten Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 135 mg/dl;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 115 mg/dl.

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE);
- Immunogenität: Anti-drug Antibody (ADA)-Status der Studienteilnehmer.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der dreiteiligen einarmigen offenen Studie R1500-CL-17100 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH wurden 20 Patienten eingeschlossen und behandelt. Insgesamt 9 Patienten wurden an Standorten in der EU behandelt. Die Verwendung von multinationalen klinischen Daten kann mit Unsicherheiten assoziiert sein. Es gibt jedoch in der vorliegenden Indikation keine Hinweise, dass die Herkunft der Patienten einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Die Patienten der Studie waren außerdem überwiegend weiß (14/20 Patienten, 70,0 %).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 auf den deutschen Versorgungskontext ist hoch. So wurden alle eingeschlossenen Patienten in den für die

Nutzenbewertung relevanten Teilen B und C der Studie gemäß Produktinformation mit Evinacumab behandelt (1). Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer entsprach den aktuellen europäischen Richtlinien zur Behandlung der HoFH und war somit mit der Behandlungssituation von pädiatrischen HoFH-Patienten im deutschen Versorgungskontext vereinbar (4, 6, 10, 49, 68). So sollten die Patienten der Studie eine maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Begleittherapie einschließlich LA erhalten, wie in Deutschland bei der Behandlung von HoFH üblich. Bei den meisten Patienten wurden Statine (beliebiges Statin: 18/20 Patienten, 90,0 %; hochdosierte Statine: 10/20 Patienten, 50,0 %) und Ezetimib (19/20 Patienten, 95,0 %) eingesetzt. Auch der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren war nach Ermessen des Prüfarztes zulässig. Lediglich 2/20 Patienten (10,0 %) erhielten Lomitapid, welches in Deutschland nicht verfügbar ist (vgl. Tabelle 4-47). Außerdem war die begleitende Behandlung mit Lipoprotein-Apherese zugelassen und wurde bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens einmal in Studienteil C durchgeführt. Die Lipoprotein-Apherese zählt laut Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, Anhang I, auch zu den im Rahmen der GKV erbringbaren Leistungen im Anwendungsgebiet HoFH (20).

Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer sollte laut Studienprotokoll über den gesamten Studienzeitraum stabil gehalten werden. Während Teil C konnte die Häufigkeit der Apherese nach dem Ermessen des Prüfarztes reduziert werden. Da die Patienten bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, bei der aufgrund der ausgeschöpften Therapieoptionen in der klinischen Praxis üblicherweise keine weitere Optimierung mehr möglich ist, entspricht dies der realen Versorgungssituation in Deutschland.

4.3.2.3.2.2 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 4-55: 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			
R1500-CL-17100	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren der Phase 1b/3. Es kann daher auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben entspricht Teil A der dreiteiligen offenen Studie der Phase 1b Studie und dient zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD). Die Teile B und C entsprechen der Phase 3 und dienen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit. Nach der offenen Behandlungsphase (16 Wochen) von Teil A (Datum des ersten Besuchs: Juni 2020), traten die Patienten aus diesem Teil in Teil C ein (Datum des ersten Besuchs: Oktober 2020). Teil B begann im März 2021. Somit war Teil A abgeschlossen und Teil C begann für Teil A-Patienten, bevor der erste Patient in Teil B eintrat. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben, gibt es keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

Da es sich bei der Studie R1500-CL-17100 um eine offene Studie der Phase 1b/3 handelt, waren die Patienten und Behandler hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet. Alle im Rahmen der Endpunkterhebung ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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.

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

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
Mortalität	-	-	-
Morbidität	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X ¹
		Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X ²
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 135 mg/dl	X ^P
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 115 mg/dl	X ^P	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-	-
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X ^S
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X ^S
		Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse; • Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen; • Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes; • Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen. 	X ^S
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X ^S
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt; X ^P : post-hoc Endpunkt			

4.3.2.3.3.1 LDL-C-Reduktion – 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 4-57: Operationalisierung von LDL-C-Reduktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-17100	<p>Datenerhebung</p> <p>Der Endpunkt LDL-C-Reduktion wurde anhand der Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline bestimmt.</p> <p>Alle Blutproben zur Bestimmung des LDL-C-Plasmaspiegels wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Die Probenentnahmen erfolgten während Teil A der Studie R1500-CL-17100 zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 8, 15, 29, 57, und 85 (in einem Zeitfenster von ± 1 Tag und ± 3 Tagen). In Teil B der Studie erfolgten die Probenentnahmen zum Screening (Tag 1) und an den Tagen 8, 15, 29, 57, 85, 113 und 141 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil C der Studie wurden die Proben an den Tagen 8, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 entnommen (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen).</p> <p>Der exakte LDL-C-Wert wurde von einem Zentrallabor anhand der Friedewald-Formel bestimmt. Wenn der Triglycerid-Wert eines Patienten über 400 mg/dl bzw. der LDL-C-Wert (berechnet nach Friedewald) unter 25 mg/dl lag, wurde der LDL-C-Wert mithilfe der Beta-Quantifizierung bestimmt.</p> <p>Für die gepoolte Analyse der Studienteile B und C wurden von den Patienten aus Teil A der Studie nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Von den Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen.</p>
	<p>Datenanalyse</p> <p><i>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline</i></p> <p>Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes relativ zur Baseline ist definiert als: $100 \times (\text{LDL-C-Wert zur jeweiligen Woche} - \text{LDL-C-Wert zur Baseline}) / \text{LDL-C-Wert zur Baseline}$. Die Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Gabe des Studienmedikaments. Für die prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels zu Woche 8, 16, 24 und 48 wurden die berechneten LDL-C-Werte deskriptiv nach Patientengruppen zusammengefasst. Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe eines Pattern Mixture Model (PMM)-Ansatzes imputiert.</p> <p>Der Lipidwert zu jedem Post-Baseline-Zeitpunkt entsprach dem Lipidwert, der innerhalb des globalen Analysefensters ermittelt wurde, unabhängig von der Einhaltung der Behandlung und der nachfolgenden Therapien. Alle Lipidwerte (planmäßig oder außerplanmäßig, nüchtern oder nicht nüchtern) konnten verwendet werden, um einen Wert für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu generieren, mit der folgenden Ausnahme: Am Tag der Lipoprotein-Apherese wurden alle Lipidwerte, die nach der Lipoprotein-Apherese für den jeweiligen Messzeitpunkt erhoben wurden, von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</p> <p>Für alle Zeitpunkte nach der Baseline wurde für die Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. in Woche 24) der entsprechende Wert verwendet, der innerhalb des entsprechenden Zeitfensters für die Wirksamkeitsanalyse ermittelt wurde.</p> <p><i>Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 8, 16, 24</i></p>

und 48

Der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels in der Studie R1500-CL-17100 wurde jeweils pro Zeitpunkt nach Patientengruppen deskriptiv zusammengefasst. Fehlende Werte wurden mit Hilfe eines Pattern Mixture Model (PMM)-Ansatzes imputiert. Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LDL-C-Reduktion in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R1500-CL-17100	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

LDL-C-Reduktion**Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (Pooled Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion – absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	LDL-C (berechnet) (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
R1500-CL-17100			
Baseline			
n	20		
MW (SD)	301,9 (149,10)	-	-
95 % - KI	(232,12; 371,68)		
Woche 8			
n	20	20	20
MW (SD)	150,8 (116,60)	-151,1 (99,52)	-50,2 (25,03)
95 % - KI	(96,23; 205,37)	(-197,67; -104,53)	(-61,95; -38,52)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 16			
n	19	19	19
MW (SD)	158,1 (113,41)	-148,2 (107,77)	-47,0 (31,00)
95 % - KI	(103,39; 212,72)	(-200,10; -96,22)	(-61,92; -32,04)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 24			
n	20	20	20
MW (SD)	160,5 (117,92)	-141,4 (120,43)	-45,0 (35,68)
95 % - KI	(105,31; 215,69)	(-197,76; -85,04)	(-61,73; -28,33)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 48			
n	16	16	16
MW (SD)	167,6 (110,77)	-131,1 (90,24)	-44,6 (20,97)
95 % - KI	(108,60; 226,65)	(-179,15; -82,98)	(-55,78; -33,43)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001

R1500-CL-17100			
Patienten aus Teil A und Teil B ^a			
(N=20)			
Parameter	LDL-C (berechnet) (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.			
b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.			

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline, Woche 8, 16, 24 und 48 sowie deren absolute und prozentuale Veränderung über den Verlauf der Studie R1500-CL-17100 sind in Tabelle 4-59 für das Pooled Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 301,9 mg/dl (SD = 149,10). Damit wiesen die Patienten zur Baseline trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel einen stark erhöhten LDL-C-Wert auf.

In der gepoolten Gesamtpopulation sank der LDL-C-Wert bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab auf einen durchschnittlichen Wert von 150,8 mg/dl (SD = 116,60; 95 %-KI [232,12; 371,68]) ab, was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -151,1 mg/dl (SD = 99,52; 95 %-KI [-197,67; -104,54]) entspricht. Die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation erreichten damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des LDL-C-Wertes von -50,2 % (SD = 25,3; 95 %-KI [-61,95; -38,52]; $p < 0,0001$).

Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug der durchschnittliche LDL-C-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 167,6 mg/dl (SD = 110,77; 95 %-KI [108,60; 226,65]), was einer durchschnittlichen absoluten LDL-C-Reduktion von -131,1 mg/dl (SD = 90,24; 95 %-KI [-179,15; -82,98]) sowie einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes von -44,6 % (SD = 20,97; 95 %-KI [-55,78; -33,43]; $p = < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen gesenkt werden kann. Diese bedeutsame Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27, 28).

Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion – Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 8, 16, 24 und 48 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)
Woche 8	
Anzahl der Patienten (%)	14/20 (70,0%)
95%-KI ^b	(45,7%; 88,1%)
Woche 16	
Anzahl der Patienten (%)	12/19 (63,2%)
95%-KI ^b	(38,4%; 83,7%)
Woche 24	
Anzahl der Patienten (%)	13/20 (65,0%)
95%-KI ^b	(40,8%; 84,6%)
Woche 48	
Anzahl der Patienten (%)	6/16 (37,5%)
95%-KI ^b	(15,2%; 64,6%)

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Das 95%-KI wurde mithilfe der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

Die Anteile der Patienten, die in Woche 8,16, 24 und Woche 48 relativ zur Baseline eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um ≥ 50 % aufwiesen, sind in Tabelle 4-60 für das Pooled Safety Analysis Set dargestellt. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

In der Woche 8 betrug der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes ($n = 14/20$) in der gepoolten Gesamtpopulation bereits 70,0 % (95 %-KI [45,7; 88,1]). In den Wochen 16 und 24 blieb der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes in der gepoolten Gesamtpopulation mit 63,2 % (95 %-KI [38,4; 83,7], $n = 12/19$) bzw. 65,0 % (95 %-KI [40,8; 84,6], $n = 13/20$) ähnlich hoch. In der Woche 48 betrug der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes ($n = 6/16$) in der gepoolten Gesamtpopulation 37,5 % (95 %-KI [15,2; 64,6]).

Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10). Diese bedeutsame Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27, 28).

4.3.2.3.3.2 Veränderung weiterer Blutlipide – 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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung weiterer Blutlipide – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-17100	<p>Datenerhebung</p> <p>Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline gemessen.</p> <p>Alle Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel der entsprechenden Blutlipide wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen.</p> <p>Die Probenentnahmen für Non-HDL-C und TC erfolgten während Teil A der Studie R1500-CL-17100 zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 8, 15, 29, 57, und 85 (in einem Zeitfenster von ± 1 Tag und ± 3 Tagen). In Teil B der Studie erfolgten die Probenentnahmen zum Screening (Tag 1) und an den Tagen 8, 15, 29, 57, 85, 113 und 141 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil C der Studie wurden die Proben an den Tagen 8, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 entnommen (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen).</p> <p>Die Probenentnahmen für Lp(a) erfolgten während Teil A der Studie R1500-CL-17100 zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 29, 57 und 85 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil B der Studie erfolgten die Probenentnahmen zum Screening (Tag 1) und an den Tagen 29, 57, 85 und 169 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil C der Studie wurden die Proben an den Tagen 8, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 entnommen (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen).</p> <p>Der exakte Wert des jeweiligen Blutlipids wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</p> <p>Datenanalyse</p> <p><i>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 72, 96 und 120 relativ zur Baseline</i></p> <p>Der Lipidwert zu jedem Post-Baseline-Zeitpunkt entsprach dem Lipidwert, der innerhalb des globalen Analysefensters ermittelt wurde, unabhängig von der Einhaltung der Behandlung und der nachfolgenden Therapien. Alle Lipidwerte (planmäßig oder außerplanmäßig, nüchtern oder nicht nüchtern) konnten verwendet werden, um einen Wert für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu generieren, mit der folgenden Ausnahme: Am Tag der Lipoprotein-Apherese wurden alle Lipidwerte, die nach der Lipoprotein-Apherese für den jeweiligen Messzeitpunkt erhoben wurden, von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</p> <p>Für alle Zeitpunkte nach der Baseline wurde für die Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. in Woche 24) der entsprechende Wert verwendet, der innerhalb des entsprechenden Zeitfensters für die Wirksamkeitsanalyse ermittelt wurde.</p> <p>Für die gepoolte Analyse der prozentualen und absoluten Veränderung der weiteren Blutlipide in den Studienteilen B und C zu Woche 8, 16, 24 und 48 wurden von den Patienten aus Teil A der Studie nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Von den Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Die beobachteten zentralen Laborwerte wurden jeweils deskriptiv nach Patientengruppen zusammengefasst. Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.</p>

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R1500-CL-17100	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Blutlipide als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Non-HDL-C (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
R1500-CL-17100			
Baseline			
n	20		
MW (SD)	320,9 (154,80)	-	-
95 % - KI	(248,45; 393,35)		
Woche 8			
n	20	20	20
MW (SD)	159,5 (118,82)	-161,4 (101,82)	-50,4 (23,63)
95 % - KI	(103,89; 215,11)	(-209,05; -113,75)	(-61,45; -39,33)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 16			
n	19	19	19
MW (SD)	166,6 (115,31)	-158,7 (109,61)	-47,5 (28,91)
95 % - KI	(111,05; 222,21)	(-211,51; -105,85)	(-61,40; -33,54)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 24			
n	20	20	20
MW (SD)	169,2 (120,04)	-151,8 (123,44)	-45,5 (33,88)
95 % - KI	(112,97; 225,33)	(-209,52; -93,98)	(-61,39; -29,68)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 48			
n	16	16	16
MW (SD)	175,6 (113,01)	-141,1 (90,35)	-45,3 (19,72)
95 % - KI	(115,35; 235,78)	(-189,27; -92,98)	(-55,80; -34,78)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Non-HDL-C (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.			

Die berechneten mittleren Non-HDL-C-Werte des Endpunktes Veränderung weiterer Blutlipide zur Baseline der Studie R1500-CL-17100 sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-63 für das Pooled Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 320,9 mg/dl (SD = 154,80). Damit wiesen die Patienten zur Baseline trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel einen stark erhöhten Non-HDL-C-Wert auf.

In der gepoolten Gesamtpopulation sank der Non-HDL-C-Wert bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab auf einen durchschnittlichen Wert von 159,5 mg/dl (SD = 118,82; 95 %-KI [103,89; 215,11]) ab, was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Non-HDL-C-Wertes von -161,4 mg/dl (SD = 101,82; 95 %-KI [-209,05; -113,75]) entspricht. Die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation erreichten damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Non-HDL-C-Wertes von -50,4 % (SD = 23,63; 95 %-KI [-61,45; -39,33]; $p < 0,0001$).

Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In der Woche 48 betrug der durchschnittliche Non-HDL-C-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 175,6 mg/dl (SD = 113,01; 95 %-KI [115,35; 235,78]), was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Non-HDL-C-Wertes von -141,1 mg/dl (SD = 90,35; 95 %-KI [-189,27; -92,98]) entspricht. Auch in Woche 48 erreichten die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Non-HDL-C-Wertes von -45,3 % (SD = 19,72; 95 %-KI [-55,80; -34,78]; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten somit darauf hin, dass der Non-HDL-C-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da der Non-HDL-C-Plasmaspiegel als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten herangezogen wird, ist diese signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (30).

Prozentuale und absolute Veränderung von Gesamtcholesterin (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – absolute und prozentuale Veränderung von Gesamtcholesterin relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Gesamtcholesterin (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
R1500-CL-17100			
Baseline			
n	20		
MW (SD)	355,8 (150,54)	-	-
95 % - KI	(285,34; 426,26)		
Woche 8			
n	20	20	20
MW (SD)	180,1 (119,12)	-175,8 (100,88)	-49,8 (20,89)
95 % - KI	(124,30; 235,80)	(-222,96; -128,54)	(-59,60; -40,05)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 16			
n	19	19	19
MW (SD)	187,8 (114,45)	-171,6 (108,08)	-47,2 (23,76)
95 % - KI	(132,63; 242,95)	(-223,67; -119,48)	(-58,64; -35,74)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 24			
n	20	20	20
MW (SD)	190,5 (122,01)	-165,3 (121,26)	-45,8 (28,36)
95 % - KI	(133,40; 247,60)	(-222,05; -108,55)	(-59,11; -32,56)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 48			
n	16	16	16
MW (SD)	195,3 (112,02)	-154,6 (90,73)	-44,7 (17,98)
95 % - KI	(135,56; 254,94)	(-202,91; -106,22)	(-54,32; -35,15)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Gesamtcholesterin (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.			

Der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert des Endpunktes Veränderung weiterer Blutlipide zur Baseline sowie dessen prozentuale und absolute Veränderung in Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-64/Tabelle 4-63 für das Pooled Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 355,8 mg/dl (SD = 150,54). Damit wiesen die Patienten zur Baseline trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel einen stark erhöhten Gesamtcholesterin-Wert auf.

Bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab sank der Gesamtcholesterin-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation auf einen durchschnittlichen Wert von 180,1 mg/dl (SD = 119,12; 95 %-KI [124,30; 235,80]) ab, was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes von -175,8 mg/dl (SD = 100,88; 95 %-KI [-222,96; -128,54]) entspricht. Die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation erreichten damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes von -49,8 % (SD = 20,89; 95 %-KI [-59,60; -40,05]; $p < 0,0001$).

Auch die erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes blieb im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In der Woche 48 betrug der durchschnittliche Gesamtcholesterin-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 195,3 mg/dl (SD = 112,02; 95 %-KI [135,56; 254,94]), was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes von -154,6 mg/dl (SD = 90,73; 95 %-KI [-202,91; -106,22]) entspricht. Auch in Woche 48 erreichten die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes von -44,7 % (SD = 17,98; 95 %-KI [-54,32; -35,15]; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen damit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie mit dem Gesamtcholesterin-Wert neben LDL-C ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (31) bei pädiatrischen HoFH-Patienten signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg gesenkt werden kann.

Prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Lp(a) (nmol/l)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
R1500-CL-17100			
Baseline			
n	20		
MW (SD)	153,9 (169,28)	-	-
95 % - KI	(74,67; 233,13)		
Woche 8			
n	20	20	20
MW (SD)	102,8 (106,68)	-51,2 (73,99)	-29,2 (27,69)
95 % - KI	(52,82; 152,68)	(-85,78; -16,52)	(-42,21; -16,29)
p-Wert ^b	-	-	0,0001
Woche 16			
n	6	6	6
MW (SD)	94,8 (130,49)	-48,0 (116,78)	-22,0 (31,46)
95 % - KI	(-42,11; 231,78)	(-170,56; 74,56)	(-54,99; 11,04)
p-Wert ^b	-	-	0,1478
Woche 24			
n	20	20	20
MW (SD)	113,9 (114,69)	-40,0 (72,24)	-24,1 (27,34)
95 % - KI	(60,23; 167,57)	(-73,81; -6,19)	(-36,92; -11,34)
p-Wert ^b	-	-	0,0009
Woche 48			
n	16	16	16
MW (SD)	123,7 (106,92)	-48,2 (90,20)	-14,1 (23,92)
95 % - KI	(66,71; 180,66)	(-96,25; -0,13)	(-26,89; -1,40)
p-Wert ^b	-	-	0,0319

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Lp(a) (nmol/l)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline
b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.			

Der berechnete mittlere Lp(a)-Wert des Endpunktes Veränderung weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-65/Tabelle 4-63 für das Pooled Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Lp(a)-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 153,9 nmol/l (SD = 169,28). Damit wiesen die Patienten zur Baseline trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel einen deutlich erhöhten Lp(a)-Wert auf.

In der gepoolten Gesamtpopulation sank der Lp(a)-Wert nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab auf einen durchschnittlichen Wert von 102,8 nmol/l (SD = 106,68; 95 %-KI [52,82; 152,68]) ab, was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Lp(a)-Wertes von -51,2 nmol/l (SD = 73,99; 95 %-KI [-85,78; -16,52]) entspricht. Die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation erreichten damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Lp(a)-Wertes von -29,2 % (SD = 27,69; 95 %-KI [-42,21; -16,29]; p = 0,0001).

In der Woche 16 lagen nur die Daten der Patienten aus Teil A vor, die von diesen Patienten in Studienteil C erhoben wurden. Der durchschnittliche Lp(a)-Wert dieser Patienten betrug 94,8 nmol/l (SD = 130,49; 95 %-KI [-42,11; 231,78]), was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Lp(a)-Wertes von -48,0 nmol/l (SD = 116,78; 95 %-KI [-170,56; 74,56]) bzw. einer durchschnittlichen prozentualen Verringerung von -22,0 % (SD = 31,46; 95 %-KI [-54,99; 11,04]; p = 0,1478) entspricht.

Auch in der Woche 24 wurde der Lp(a)-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in der gepoolten Gesamtpopulation gesenkt. So wiesen die Patienten einen durchschnittlichen Lp(a)-Wert von 113,9 nmol/l (SD = 114,69; 95 %-KI [60,23; 167,57]) auf, was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Lp(a)-Wertes von -40,0 nmol/l (SD = 72,24; 95 %-KI [-73,81; -6,19]) entspricht. Somit erreichten die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation in Woche 24 eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Lp(a)-Wertes von -24,1 % (SD = 27,34; 95 %-KI [-36,92; -11,34]; p = 0,0009).

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Woche 48 beobachtet. So betrug der durchschnittliche Lp(a)-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 123,7 nmol/l (SD = 106,92; 95 %-KI [66,71; 180,66]), was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Lp(a)-Wertes von -48,2 nmol/l (SD = 90,20; 95 %-KI [-96,25; -0,13]) entspricht. Auch in Woche 48 erreichten die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Lp(a)-Wertes von -14,1 % (SD = 23,92; 95 %-KI [-26,89; -1,40]; p = 0,0319).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten auch der Lp(a)-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen gesenkt werden kann. Lp(a) fördert durch proatherogene, prothrombotische und proinflammatorische Effekte das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und birgt per se ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Hat ein Patient hohe Lp(a)- und hohe LDL-C-Werte zugleich, wie bei HoFH üblich, ist das kardiovaskuläre Risiko weiter erhöht (32-34). Damit stellt die signifikante Senkung des Lp(a)-Plasmaspiegels unter Behandlung mit Evinacumab für pädiatrische HoFH-Patienten eine weitere signifikante Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen dar.

4.3.2.3.3 Veränderung der Apolipoproteine – 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 4-66: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der Apolipoproteine – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-17100	<p>Datenerhebung</p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline gemessen.</p> <p>Alle Blutproben zur Bestimmung des Plasmaspiegels von Apo-B wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Die Probenentnahmen erfolgten während Teil A der Studie R1500-CL-17100 zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 29, 57 und 85 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil B der Studie erfolgten die Probenentnahmen zum Screening (Tag 1) und an den Tagen 29, 57, 85 und 169 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil C der Studie wurden die Proben an den Tagen 8, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 entnommen (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen).</p> <p>Der exakte Apo-B-Wert wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</p> <p>Datenanalyse</p> <p><i>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline</i></p> <p>Der Lipidwert zu jedem Post-Baseline-Zeitpunkt entsprach dem Lipidwert, der innerhalb des globalen Analysefensters ermittelt wurde, unabhängig von der Einhaltung der Behandlung und der nachfolgenden Therapien. Alle Lipidwerte (planmäßig oder außerplanmäßig, nüchtern oder nicht nüchtern) konnten verwendet werden, um einen Wert für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu generieren, mit der folgenden Ausnahme: Am Tag der Lipoprotein-Apherese wurden alle Lipidwerte, die nach der Lipoprotein-Apherese für den jeweiligen Messzeitpunkt erhoben wurden, von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</p> <p>Für alle Zeitpunkte nach der Baseline wurde für die Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. in Woche 24) der entsprechende Wert verwendet, der innerhalb des entsprechenden Zeitfensters für die Wirksamkeitsanalyse ermittelt wurde.</p> <p>Für die gepoolte Analyse der prozentualen und absoluten Veränderung des Apo-B-Wertes in den Studienteilen B und C zu Woche 8, 16, 24 und 48 wurden von den Patienten aus Teil A der Studie nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Von den Patienten aus Teil B</p>

der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Die beobachteten zentralen Laborwerte wurden jeweils deskriptiv nach Patientengruppen zusammengefasst. Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Veränderung der Apolipoproteine in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R1500-CL-17100	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Apolipoproteine (Apo-B) als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

Prozentuale und absolute Veränderung von Apolipoprotein B (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Apolipoproteine – absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Apo-B (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)
R1500-CL-17100			
Baseline			
n	20		
MW (SD)	185,4 (71,33)	-	-
95 % - KI	(151,97; 218,73)		
Woche 8			
n	19	19	19
MW (SD)	95,6 (45,70)	-77,4 (46,48)	-43,9 (20,86)
95 % - KI	(73,55; 117,60)	(-99,77; -54,96)	(-53,98; -33,88)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 16			
n	6	6	6
MW (SD)	139,8 (79,26)	-85,5 (40,13)	-38,3 (10,92)
95 % - KI	(56,65; 223,01)	(-127,61; -43,39)	(-49,76; -26,83)
p-Wert ^b	-	-	0,0004
Woche 24			
n	20	20	20
MW (SD)	110,7 (65,58)	-74,7 (61,63)	-39,3 (29,44)
95 % - KI	(79,96; 141,34)	(-103,54; -45,86)	(-53,04; -25,49)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001
Woche 48			
n	16	16	16
MW (SD)	116,6 (61,04)	-69,9 (43,38)	-38,3 (19,13)
95 % - KI	(84,04; 149,09)	(-93,05; -46,82)	(-48,48; -28,09)
p-Wert ^b	-	-	< 0,0001

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		
	Apo-B (mg/dl)	Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)
<p>a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.</p> <p>b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.</p>			

In Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als Apo-B-Wert zur Baseline sowie dessen prozentuale und absolute Veränderung in Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline für das Pooled Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 185,4 mg/dl (SD = 71,33). Damit wiesen die Patienten zur Baseline trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel stark erhöhte Apo-B-Werte auf.

In der gepoolten Gesamtpopulation sank der Apo-B-Wert bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab auf einen durchschnittlichen Wert von 95,6 mg/dl (SD = 45,70; 95 %-KI [73,55; 117,60]) ab, was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Apo-B-Wertes von -77,4 mg/dl (SD = 46,48; 95 %-KI [-99,77; -54,96]) entspricht. Die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation erreichten damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Apo-B-Wertes von -43,9 % (SD = 20,86; 95 %-KI [-53,98; -33,88]; $p < 0,0001$).

Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In der Woche 48 betrug der durchschnittliche Apo-B-Wert in der gepoolten Gesamtpopulation 116,6 mg/dl (SD = 61,04; 95 %-KI [84,04; 149,09]), was einer durchschnittlichen absoluten Reduktion des Apo-B-Wertes von -69,9 mg/dl (SD = 43,38; 95 %-KI [-93,05; -46,82]) entspricht. Auch in Woche 48 erreichten die Patienten der gepoolten Gesamtpopulation damit eine statistisch signifikante prozentuale Verringerung des Apo-B-Wertes von 38,3 % (SD = 19,13; 95 %-KI [-48,48; -28,09]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten somit darauf hin, dass der Apo-B-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da Apo-B das strukturgebende Apolipoprotein der LDL-Partikel ist, entspricht eine signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Dies unterstreicht erneut, dass das kardiovaskuläre Risiko von pädiatrischen HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich gesenkt werden kann.

4.3.2.3.4 Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen – 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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p>Datenerhebung</p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen“, wurde post-hoc auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt.</p> <p>Die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. veröffentlicht (19). Eine Lipoprotein-Apherese bei pädiatrischen Patienten sollte laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie initiiert werden, wenn durch eine Kombination von maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-C nicht unter 135 mg/dl (3,5 mmol/l) gesenkt werden kann.</p> <p>Alle Blutproben zur Bestimmung des LDL-C-Plasmaspiegels wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Die Probenentnahmen erfolgten während Teil A der Studie R1500-CL-17100 zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 8, 15, 29, 57, und 85 (in einem Zeitfenster von ± 1 Tag und ± 3 Tagen). In Teil B der Studie erfolgten die Probenentnahmen zum Screening (Tag 1) und an den Tagen 8, 15, 29, 57, 85, 113 und 141 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil C der Studie wurden die Proben an den Tagen 8, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 entnommen (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen).</p> <p>Der exakte LDL-C-Wert wurde von einem Zentrallabor anhand der Friedewald-Formel bestimmt. Wenn der Triglycerid-Wert eines Patienten über 400 mg/dl bzw. der LDL-C-Wert (berechnet nach Friedewald) unter 25 mg/dl lag, wurde der LDL-C-Wert mithilfe der Beta-Quantifizierung bestimmt.</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 8, Woche 16, Woche 24 und Woche 48 nicht erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert sowie dem angestrebten LDL-C-Zielwert der Patienten des Pooled Safety Analysis Set abgeleitet. Für die gepoolte Analyse der Studienteile B und C wurden von den Patienten aus Teil A der Studie nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Von den Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt und der p-Wert mit dem exakten Test von Fisher für die Differenz der Anteile zur Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline.</p>

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R1500-CL-17100	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a
Parameter	(N=20)
Baseline	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	0/20 (0,0%)
95 % - KI ^c	(0,0%; 16,8%)

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a
Parameter	(N=20)
Woche 8	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	14/20 (70,0%)
95 % - KI ^c	(45,7%; 88,1%)
p-Wert ^d	< 0,0001
Woche 16	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	11/19 (57,9%)
95 % - KI ^c	(33,5%; 79,7%)
p-Wert ^d	< 0,0001
Woche 24	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	12/20 (60,0%)
95 % - KI ^c	(36,1%; 80,9%)
p-Wert ^d	< 0,0001
Woche 48	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	6/16 (37,5%)
95 % - KI ^c	(15,2%; 64,6%)
p-Wert ^d	0,0041

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Wert von < 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (19) wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

c: Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

d: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test von Fisher für die Differenz des jeweiligen Anteils relativ zur Baseline bestimmt.

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 8, Woche 16, Woche 24 und Woche 48 die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, sind für das Pooled Safety Analysis Set in Tabelle 4-71 dargestellt. Zur Baseline erreichten in der gepoolten Gesamtpopulation 0/20 Patienten (0 %) einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl bzw. erfüllten die Kriterien der DGfN aus dem Jahr 2019 nicht.

In Woche 8 lag der Anteil der Patienten in der gepoolten Gesamtpopulation, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, bereits bei 70,0 % (95 %-KI [45,7; 88,1], n = 14/20). Damit war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl erreichten und somit laut DGfN (2019) keine Apherese benötigten, statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). In Woche 16 und Woche 24 betrug der Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, 57,9 % (95 %KI [33,5; 79,7], n = 11/19) bzw. 60,0 % (95 %KI [36,1; 80,9], n = 12/20), sodass auch im weiteren Studienverlauf der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl erreichten und somit laut DGfN (2019) keine Apherese benötigten, statistisch signifikant größer war als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 %KI [15,2; 64,6], n = 6/16) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden kann, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten gemäß dem von der DGfN (10, 11, 19) definierten LDL-C-Wert keine LA benötigen. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden (10, 11, 19). Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Diese Ergebnisse werden auch von den bei 6/20 Patienten (30,0 %) während des Studienteils C vorgenommenen Änderungen der Apheresefrequenz unterstützt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2). So wurde unter Behandlung mit Evinacumab die Apheresefrequenz am häufigsten von wöchentlich auf zweiwöchentlich reduziert (4/20 Patienten, 20,0 %). Bei 2/20 Patienten (10,0%) wurde die LA-Frequenz von zweiwöchentlich zu alle vier Wochen reduziert. Bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit sogar von wöchentlich auf alle vier Wochen reduziert. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit von zweiwöchentlich zu wöchentlich geändert.

4.3.2.3.3.5 Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen – 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 4-72: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-17100	<p>Datenerhebung</p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen“, wurde post-hoc auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt. Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für pädiatrische HoFH-Patienten. Das aktuelle EAS-Konsensusstatement definiert für Kinder und Jugendliche einen LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) (6).</p> <p>Alle Blutproben zur Bestimmung des LDL-C-Plasmaspiegels wurden den Studienteilnehmern morgens in nüchternem Zustand (seit mind. 8 h nur Aufnahme von Wasser) vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Die Probenentnahmen erfolgten während Teil A der Studie R1500-CL-17100 zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 8, 15, 29, 57, und 85 (in einem Zeitfenster von ± 1 Tag und ± 3 Tagen). In Teil B der Studie erfolgten die Probenentnahmen zum Screening (Tag 1) und an den Tagen 8, 15, 29, 57, 85, 113 und 141 (in einem Zeitfenster von ± 1 und ± 3 Tagen). In Teil C der Studie wurden die Proben an den Tagen 8, 16, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 entnommen (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen).</p> <p>Der exakte LDL-C-Wert wurde von einem Zentrallabor anhand der Friedewald-Formel bestimmt. Wenn der Triglycerid-Wert eines Patienten über 400 mg/dl bzw. der LDL-C-Wert (berechnet nach Friedewald) unter 25 mg/dl lag, wurde der LDL-C-Wert mithilfe der Beta-Quantifizierung bestimmt.</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 8, Woche 16, Woche 24 und Woche 48 nicht erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert sowie dem angestrebten LDL-C-Zielwert der Patienten des Pooled Safety Analysis Set abgeleitet. Für die gepoolte Analyse der Studienteile B und C wurden von den Patienten aus Teil A der Studie nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Von den Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt und der p-Wert mit dem exakten Test von Fisher für die Differenz der Anteile zur Woche 8, 16, 24 und 48 relativ zur Baseline.</p>

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R1500-CL-17100	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a
Parameter	(N=20)
Baseline	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht erfüllen, n (%) ^b	0/20 (0,0%)
95 % - KI ^c	(0,0%; 16,8%)

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a
Parameter	(N=20)
Woche 8	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht erfüllen, n (%) ^b	14/20 (70,0%)
95 % - KI ^c	(45,7%; 88,1%)
p-Wert ^d	< 0,0001
Woche 16	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht erfüllen, n (%) ^b	8/19 (42,1%)
95 % - KI ^c	(20,3%; 66,5%)
p-Wert ^d	0,0012
Woche 24	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht erfüllen, n (%) ^b	12/20 (60,0%)
95 % - KI ^c	(36,1%; 80,9%)
p-Wert ^d	< 0,0001
Woche 48	
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht erfüllen, n (%) ^b	6/16 (37,5%)
95 % - KI ^c	(15,2%; 64,6%)
p-Wert ^d	0,0041

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (6) wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

c: Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

d: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test von Fisher für die Differenz des jeweiligen Anteils relativ zur Baseline bestimmt.

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 8, Woche 16, Woche 24 und Woche 48 die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, sind für das Pooled Safety Analysis Set in Tabelle 4-74 dargestellt. Zur Baseline erreichten in der gepoolten Gesamtpopulation 0/20 Patienten (0 %) den empfohlenen LDL-C-Wert von < 115 mg/dl bzw. erfüllten die Kriterien der EAS aus dem Jahr 2023 nicht (6).

In Woche 8 lag der Anteil der Patienten in der gepoolten Gesamtpopulation, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, bereits bei 70,0 % (95 %-KI [45,7; 88,1], n = 14/20). Damit war der Anteil an Patienten, die den von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl erreichten, statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). In Woche 16 und Woche 24 betrug der Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, 42,1 % (95 %KI [20,3; 66,5], n = 8/19) bzw. 60,0 % (95 %KI [36,1; 80,9], n = 12/20), so dass auch im weiteren Studienverlauf der Anteil an Patienten, die den LDL-C-Zielwert < 115 mg/dl erreichten, statistisch signifikant größer war als zur Baseline ($p = 0,0012$ bzw. $p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 %KI [15,2; 64,6], n = 6/16) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden kann, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den aktuell von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichen. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden (6). Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. den LDL-C-Zielwert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird. Dies spiegelt sich auch in den während des Studienteils C vorgenommenen Änderungen der Apheresehäufigkeit wider (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3.4).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6). Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-75: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-17100	<p>Datenerhebung</p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads unerwünschter Ereignisse (UE) beurteilt. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten, der ein Studienmedikament erhielt, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedwedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. UE schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein.</p> <p>UE, schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligung führten, und UE, die zum Tod führten, wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments + 168 Tage kontinuierlich über den Studienverlauf erfasst. Der Zeitraum für die gepoolte Analysen der Daten aus den Studienteilen B und C war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A-Patienten: Zeitraum der UE von Teil C; • Teil B-Patienten: Zeitraum vom Tag der ersten Studienbehandlung in Teil B bis zur letzten Verabreichung der Studienbehandlung in Teil C (+168 Tage) oder bis zur letzten Verabreichung der Studienbehandlung in Teil B (+168 Tage) für Patienten, die nicht in Teil C eingeschlossen wurden. <p>Für die Auswertung der Inzidenz der UE und SUE wurden die Daten aller Patienten des Pooled Safety Analysis Sets während des entsprechenden Studienteils verwendet. Die Ergebnisse werden nach Patientengruppe (Teil A-Patienten, Teil B-Patienten und Gesamt) dargestellt.</p> <p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) Terminologie Version 26.0 in Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) und bevorzugten Term (<i>Preferred Term, PT</i>) sowie in <i>Lowest Level Term (LLT)</i>, <i>High Level Term (HLT)</i> und <i>High Level Group Term (HLGT)</i> kodiert.</p> <p>Schweregrad der UE</p> <p>Der Schweregrad der UE (mild, moderat und schwer) wurde durch den Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Jedes Ereignis, das eine minimale oder keine Behandlung erfordert und das den Patienten nicht funktionell in alltäglichen Aktivitäten behindert. • Moderat: Jedes Ereignis, das ein geringes Maß an Unannehmlichkeiten verursacht und ggf. Behandlung erfordert. • Schwer: Jedes Ereignis, das eine signifikante Beeinträchtigung des Patienten darstellt und seine Gesundheit in jedem Fall gefährdet. Behandlung oder Hospitalisierung des Patienten können entsprechend notwendig sein. <p>SUE</p> <p>Ein SUE ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod, • unmittelbare Lebensgefahr, • stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung,

- persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,
- kongenitale Anomalie / Geburtsfehler,
- entscheidendes medizinisches Ereignis, welches zu einer der vorher genannten Konsequenzen führen kann.

Alle SUE wurden innerhalb von 24 h an den vom Studiensponsor benannten Verantwortlichen übermittelt. Informationen, die zum Zeitpunkt des initialen Berichts nicht zur Verfügung standen, mussten in einem Follow-up-Bericht dokumentiert werden.

UE von besonderem Interesse

Ein UE von besonderem Interesse ist ein UE, welches für den Sponsor und das Studienprogramm von besonderem Interesse war und entsprechend schnell an die entscheidenden Stellen kommuniziert werden musste. Weitere Untersuchungen konnten notwendig sein, um das Ereignis genauer zu verstehen oder zu charakterisieren.

Folgende UE von besonderem Interesse wurden während der R1500-CL-17100-Studie untersucht:

- Anaphylaktische Reaktionen;
- Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung erfordern oder eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Abklärung erfordern;
- Infusionsreaktionen;
- Anstieg von ALT oder AST: $\geq 3x$ ULN (wenn Ausgangswert $< ULN$) oder $\geq 2x$ der Baseline-Wert (wenn Baseline-Wert $\geq ULN$);
- Schwangerschaft: Es lag in der Verantwortung des Prüfarztes, dem Sponsor (oder dem von ihm Beauftragten) innerhalb von 24 Stunden nach Feststellung jede Schwangerschaft, die bei einer Frau oder der Partnerin eines Mannes während der Studie oder innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments festgestellt wurde, zu melden. Jede Schwangerschaftskomplikation, die eine weibliche Studienpatientin oder die Partnerin eines männlichen Studienpatienten und/oder den Fötus und/oder das Neugeborene betrifft und die die SUE-Kriterien erfüllte, musste als SUE gemeldet werden. Das Ergebnis aller Schwangerschaften sollte dem Sponsor mitgeteilt werden.
- Symptomatische Überdosierung mit dem Prüfpräparat;
- Neurokognitive Ereignisse;
- Neuauftreten von Diabetes bei Patienten ohne Diabetes zur Baseline (Diabetes zur Baseline basierte auf einer dokumentierten Anamnese, einem Ausgangswert von Nüchtern glukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) oder HbA1c $\geq 6,5$ % zur Baseline), definiert als:
 - Mindestens 2 HbA1c-Messungen $\geq 6,5$ % während des UE-Zeitraums (bei Patienten, für die nur eine einzige Messung während des UE-Zeitraums verfügbar ist, wurde ein einzelner Wert $\geq 6,5$ % standardmäßig als ein Neuauftreten von Diabetes gewertet) oder
 - Mindestens 2 Nüchtern glukosemessungen ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Für Patienten mit mehreren Nüchtern glukosemessungen, von denen jedoch nur die letzte Messung ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) war, wurde dieser Einzelwert ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) nicht berücksichtigt und nicht als ein Neuauftreten von Diabetes gewertet);
- Pankreatitis.

Alle UE von besonderem Interesse wurden innerhalb von 24 h an den vom Studiensponsor benannten Verantwortlichen übermittelt. Informationen, die zum Zeitpunkt des initialen Berichts nicht zur Verfügung standen, mussten in einem Follow-up-Bericht dokumentiert werden.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen waren definiert als jedes relevante UE, welches während der Infusion oder innerhalb von zwei Stunden nach Beendigung der Infusion auftrat.

Die Schwere von Infusionsreaktionen wird anhand der folgenden Kriterien eingeteilt:

- Mild: Milde, vorübergehende Reaktion, keine Unterbrechung der Infusion erforderlich,
- Moderat: Unterbrechung der Infusion erforderlich, der Patient reagiert sofort auf symptomatische Therapien, Therapien sind nicht länger als 24 h notwendig,
- Schwer: Nach Infusionsabbruch Auftreten von langanhaltenden und wiederkehrenden Symptomen, dringende Intervention erforderlich, Hospitalisierung erforderlich, lebensbedrohliche Konsequenzen, Tod.

Abnorme Laborwerte, Vitalparameter und Ergebnisse einer Elektrokardiographie

Ein abnormes Ergebnis einer objektiven laborparametrischen Untersuchung sollte als UE berichtet werden, sollte sich sein Schweregrad am Grad der physiologischen Beeinträchtigung orientieren, die der Wert anzeigt.

Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation

Der Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt anhand der verfügbaren Informationen in folgende Kategorien eingeteilt:

- Nicht im Zusammenhang stehend: Es besteht keine plausible Möglichkeit, dass das Ereignis durch die Studienmedikation hervorgerufen wurde,
- Im Zusammenhang stehend: Es besteht eine plausible Möglichkeit, dass das Ereignis durch die Studienmedikation hervorgerufen wurde.

Immunogenität

Die Immunogenität wurde anhand des Auftretens von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) wie folgt charakterisiert:

- Zuvor bestehende Immunogenität: ein positives Ansprechen auf den ADA-Test zur Baseline, wobei alle ADA-Ergebnisse nach der ersten Dosis negativ waren, oder ein positiver ADA-Test zur Baseline, wobei alle ADA-Tests nach der ersten Dosis weniger als das 9-Fache des Ausgangstiters betragen;
- Unter der Behandlung aufgetretene ADA: Jeglicher positiver ADA-Test nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bei negativem ADA-Test zur Baseline. Für die Studienteile B und C wurden unter der Behandlung aufgetretene ADA zusätzlich wie folgt charakterisiert:
 - Dauerhaft (persistierend): Unter der Behandlung aufgetretener positiver ADA-Test mit 2 oder mehr aufeinanderfolgenden ADA-positiven Probezeitpunkten, die mindestens 16 Wochen auseinander liegen und ohne negative ADA-Tests in der Zwischenzeit;
 - Unbestimmt: Unter der Behandlung aufgetretener positiver ADA-Test, wobei nur die letzte Probe ein positives Ergebnis im ADA-Test ergab;
 - Transient: Unter der Behandlung aufgetretener positiver ADA-Test, der weder als persistierend noch als unbestimmt eingestuft wurde.
- Unter der Behandlung verstärktes ADA-Ansprechen: Jeglicher positiver ADA-Test nach der ersten Dosis des Studienmedikaments, der das 9-Fache des Ausgangstiters betrug bei positivem ADA-Test zur Baseline
- Maximale Titer:
 - Niedrig (Titer < 1.000)
 - Moderat ($1.000 \leq \text{Titer} \leq 10.000$)

- Hoch (Titer > 10.000)
- Neutralisierender Antikörperstatus (negativ oder positiv) anhand des Tests auf neutralisierende Antikörper (NAb)

Datenanalyse

Der Baseline-Wert für die gepoolten Analysen war definiert als die letzte verfügbare Messung vor dem Datum der ersten Verabreichung der Studienbehandlung, unabhängig vom Behandlungszeitraum der Studie. Obwohl für Patienten aus Teil A nur Daten von Teil C mit in die Analyse einbezogen wurden, wurde der Baseline-Wert für Teil A-Patienten als der Baseline-Wert von Teil A definiert.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen der Daten aus den Studienteilen B und C werden kumulativ berichtet und umfassen die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und die Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Die Tabellen zur Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wurden deskriptiv zusammengefasst und enthalten die Anzahl (n) und den Prozentsatz (%) der Patienten, die ein unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aufwiesen. Darüber hinaus wurden Inzidenztabelle nach SOC, HLT, LLT, HLT und PT für alle UE, schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten, analysiert. Ein mehrfaches Auftreten desselben Ereignisses bei demselben Patienten wird in den Tabellen innerhalb einer Behandlungsphase nur einmal gezählt. Bei den UE nach Schweregrad wurde bei Patienten mit einem mehrfachen Auftreten desselben Ereignisses der schwerste Schweregrad gezählt. Der Nenner für die Berechnung der Prozentsätze ist das Pooled Safety Analysis Set innerhalb jeder Patientengruppe.

Ergebnisdarstellung

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab werden wie folgt dargestellt:

- Gesamtzahl Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)
- Gesamtzahl Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad
- Sämtliche UE, die zum Tod führten
- Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
- Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
- Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
- Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich *Standardised MedDRA Queries* (SMQ):
 - Anaphylaktische Reaktionen;
 - Mäßige oder schwere Infusionsreaktionen;
 - Anstieg von ALT oder AST: $\geq 3x$ ULN (wenn Ausgangswert < ULN) oder $\geq 2x$ der Baseline-Wert (wenn Baseline-Wert \geq ULN);
 - Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung erfordern oder eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Abklärung erfordern;
 - Schwangerschaft;
 - Symptomatische Überdosierung mit dem Prüfpräparat;
 - Neurokognitive Ereignisse;
 - Neuauftreten von Diabetes;
 - Pankreatitis.

- Immunogenität: Auftreten von ADA

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R1500-CL-17100	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Aufgrund der standardisierten und systematischen Erfassung der UE und SUE, der Bestimmung der Immunogenität im Zentrallabor sowie der vollständigen Darstellung aller aufgetretenen UE ist eine ergebnisabhängige Berichterstattung der Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-77: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)
Mindestens 1 UE, n (%)	20 (100 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes UE, n (%)	2 (10,0 %)
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	0
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte, n (%)	0
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	4 (20,0)
Mindestens 1 mildes UE, n (%)	12 (60,0 %)
Mindestens 1 moderates UE, n (%)	5 (25,0 %)
Mindestens 1 schweres UE, n (%)	3 (15,0 %)

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGK kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

In Tabelle 4-77 ist die Übersicht von unerwünschten Ereignissen (UE) während der Studie R1500-CL-17100 dargestellt. Bei insgesamt 20/20 Patienten (100 %) in der gepoolten Gesamtpopulation trat mindestens ein UE auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) erlitten 2/20 Patienten (10,0 %). In der Studie R1500-CL-17100 traten keine dokumentierten UE auf, die zum Absetzen des Studienmedikaments oder zum Tod führten. Die meisten UE, welche während der Studie mit pädiatrischen HoFH-Patienten auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens ein mildes und bei 5/20 Patienten (25,0 %) mindestens ein moderates UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 3/20 Patienten (15,0 %) auf.

Bei 4/20 Patienten (20,0 %) wurde mindestens ein UE dokumentiert, welches im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Dabei traten bei 1/20 Patienten (5,0 %) eine milde Kontaktdermatitis und milder Ausschlag auf. 1/20 Patienten (5,0 %) berichtete an zwei Behandlungstagen von milder Fatigue und bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurden am ersten Behandlungstag milder Abdominalschmerz und milde Übelkeit dokumentiert. Bei keinem dieser Ereignisse bestand weiterer Handlungsbedarf. Die Dosis des Studienmedikaments blieb unverändert und alle Ereignisse wurden als geklärt gemeldet. Außerdem trat bei 1/20 Patienten (5,0 %) an einem Behandlungstag eine milde Schwellung an der Infusionsstelle auf. Auch dieses Ereignis wurde als behoben gemeldet.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-78: Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei mindestens 10 % der Patienten, nach primärer SOC und PT

R1500-CL-17100 SOC/PT	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (50,0 %)
Erbrechen	6 (30,0 %)
Diarrhoe	4 (20,0 %)
Abdominalschmerz	3 (15,0 %)
Schmerzen Oberbauch	3 (15,0 %)
Obstipation	2 (10,0 %)
Übelkeit	2 (10,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (35,0 %)
Fieber	6 (30,0 %)
Ermüdung	3 (15,0 %)
Brustkorbschmerz	2 (10,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (75,0 %)
COVID-19	15 (75,0 %)
Nasopharyngitis	3 (15,0 %)
Rhinitis	3 (15,0 %)
Untersuchungen	2 (10,0 %)
Körpertemperatur erhöht	2 (10,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (30,0 %)
Kopfschmerzen	6 (30,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (10,0 %)
Proteinurie	2 (10,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (40,0 %)
Schmerzen im Oropharynx	6 (30,0 %)
Husten	4 (20,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (10,0 %)
Ausschlag	2 (10,0 %)

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGK kodiert.

R1500-CL-17100

Patienten aus Teil B und Teil C
(N=20)

SOC/PT

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

In Tabelle 4-78 sind die unerwünschten Ereignisse (UE) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) zusammengefasst, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. Diese Analyse beinhaltet auch UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. Die am häufigsten berichteten PT waren COVID-19 (15/20 Patienten, 75,0 %) sowie Erbrechen, Fieber, Kopfschmerzen und Schmerzen im Oropharynx (jeweils 6/20 Patienten, 30,0 %).

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Pooled Safety Analysis Set)

Auftreten von UE nach Schweregrad

Tabelle 4-79: Auftreten von UE nach primärer SOC, PT und maximalem Schweregrad

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)		
	Mild	Moderat	Schwer
SOC/PT			
Patienten mit mindestens 1 UE	12 (60,0%)	5 (25,0%)	3 (15,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,0%)	0	0
Poikilozytose	1 (5,0%)	0	0
Herzerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Aortenklappenstenose	1 (5,0%)	0	0
Perikarderguss	1 (5,0%)	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	1 (5,0%)
Einseitige Taubheit	0	0	1 (5,0%)
Ohrscherzen	1 (5,0%)	0	0
Augenerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Konjunktivitis allergisch	1 (5,0%)	0	0
Netzhautverdickung	1 (5,0%)	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (50,0%)	2 (10,0%)	0
Abdominale Beschwerden	1 (5,0%)	0	0
Abdominalschmerz	2 (10,0%)	1 (5,0%)	0
Schmerzen Oberbauch	3 (15,0%)	0	0
Obstipation	1 (5,0%)	1 (5,0%)	0

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)		
	Mild	Moderat	Schwer
SOC/PT			
Diarrhoe	4 (20,0%)	0	0
Dyspepsie	1 (5,0%)	0	0
Gastritis	0	1 (5,0%)	0
Übelkeit	2 (10,0%)	0	0
Zahnschmerzen	1 (5,0%)	0	0
Erbrechen	6 (30,0%)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (45,0%)	0	0
Brustkorbschmerz	2 (10,0%)	0	0
Ermüdung	3 (15,0%)	0	0
Grippeähnliche Erkrankung	1 (5,0%)	0	0
Schwellung an der Infusionsstelle	1 (5,0%)	0	0
Fieber	6 (30,0%)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (75,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)
COVID-19	15 (75,0%)	0	0
Ohreninfektion	0	1 (5,0%)	0
Virale Gastroenteritis	0	0	1 (5,0%)
Gastrointestinale Virusinfektion	1 (5,0%)	0	0
Nasopharyngitis	3 (15,0%)	0	0
Oraler Herpes	1 (5,0%)	0	0
Otitis media	0	1 (5,0%)	0
Pharyngitis	1 (5,0%)	0	0
Rhinitis	3 (15,0%)	0	0
Tonsillitis	0	0	1 (5,0%)
Infektion der oberen Atemwege	1 (5,0%)	0	0
Harnwegsinfektion	0	1 (5,0%)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (15,0%)	2 (10,0%)	0
Verbrennung Mundhöhle	0	1 (5,0%)	0
Sturz	1 (5,0%)	0	0
Verletzung der Gliedmaßen	1 (5,0%)	0	0
Schmerzen während eines Eingriffes	0	1 (5,0%)	0
Hautabschürfung	1 (5,0%)	0	0
Sonnenbrand	1 (5,0%)	0	0
Verbrennung	1 (5,0%)	0	0
Untersuchungen	5 (25,0%)	1 (5,0%)	0

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

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)		
	Mild	Moderat	Schwer
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (5,0%)	0
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (5,0%)	0	0
Körpertemperatur erhöht	2 (10,0%)	0	0
Lipoprotein (a) erhöht	1 (5,0%)	0	0
Vitamin D erniedrigt	1 (5,0%)	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,0%)	0	0
Eisenmangel	1 (5,0%)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Osteochondrose	1 (5,0%)	0	0
Schmerz in einer Extremität	1 (5,0%)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0
Kopfschmerzen	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0
Periphere Neuropathie	1 (5,0%)	0	0
Produktprobleme	0	1 (5,0%)	0
Funktionsstörung eines Medizinprodukts	0	1 (5,0%)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (10,0%)	0	0
Proteinurie	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (40,0%)	0	0
Husten	4 (20,0%)	0	0
Dyspnoe	1 (5,0%)	0	0
Schmerzen im Oropharynx	6 (30,0%)	0	0
Allergische Rhinitis	1 (5,0%)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (15,0%)	0	0
Kontaktdermatitis	1 (5,0%)	0	0
Miliaria	1 (5,0%)	0	0
Ausschlag	2 (10,0%)	0	0
Gefässerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Aortenstenose	1 (5,0%)	0	0
Hypertonie	1 (5,0%)	0	0

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGK kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die SOC sind alphabetisch sortiert und die PT nach absteigender Häufigkeit.

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)		
SOC/PT	Mild	Moderat	Schwer
Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.			

In Tabelle 4-79 sind die UE, die während der Studie R1500-CL17100 auftraten, nach Schweregrad dargestellt. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens ein mildes und bei 5/20 Patienten (25,0 %) mindestens ein moderates UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 3/20 Patienten (15,0 %) auf.

1/20 Patienten (5,0 %) erlebte eine schwere virale Gastroenteritis an Tag 446. Das Ereignis dauerte 2 Tage an. Der Prüfarzt stufte dieses UE als nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend ein und das UE wurde als geheilt gemeldet. Außerdem trat bei 1/20 Patienten (5,0 %) einseitige Taubheit auf. Auch diese UE wurde vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend eingeschätzt. Die Dosis des Studienmedikaments wurde nicht verändert. Das UE wurde nicht behoben. Die Taubheit wurde nach der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert. Der Prüfarzt berichtete jedoch, dass der Patient bereits weit vor der ersten Dosis Schwierigkeiten beim Hören hatte.

Bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat eine schwere Tonsillitis auf, die auch als SUE eingestuft wurde (siehe unten). Das Ereignis dauerte 6 Tage an. Der Prüfarzt stufte dieses UE als nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend ein und das UE wurde als geheilt gemeldet.

Auftreten schwerwiegender UE (SUE)

Tabelle 4-80: Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE), nach primärer SOC und PT

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)
SOC/PT	
Patienten mit mindestens 1 SUE	2 (10,0 %)
Herzerkrankungen	1 (5,0 %)
Aortenklappenstenose	1 (5,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,0 %)
Tonsillitis	1 (5,0 %)

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGK kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Das Auftreten von SUE während der Studienteile B und C ist in Tabelle 4-80 dargestellt. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 2/20 Patienten (10,0 %) SUE auf. Bei keinem dieser SUE handelte es sich um infusionsbedingte Reaktionen.

Bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat an Tag 388 eine Aortenklappenstenose auf, welche als mildes SUE eingestuft wurde. Laut Prüfarzt bestand kein Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Die Evinacumab-Dosis wurde nicht verändert und das SUE wurde als geheilt/behoben gemeldet. An Tag 387 unterzog sich die Patientin einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiografie. An Tag 388, 8 Tage nach der 14. Dosis des Studienmedikaments in Teil C, trat eine milde Aortenklappenstenose auf. Daraufhin wurden eine Ross-Operation und das Einsetzen eines inspiratorischen Ventils vorgenommen. Ein transösophageales Echokardiogramm zeigte zufriedenstellende Ergebnisse und ein post-operatives Elektrokardiogramm zeigte einen Sinusrhythmus. Am selben Tag benötigte die Patientin post-operative Überwachung auf der Intensivstation. Die Patientin wurde mit Acetylsalicylsäure (s.c.), humanem Albumin (i.v.), Koffein/Paracetamol/Propyphenazon (oral), Cefuroxim (oral), Clonidin hydrochlorid (i.v.), Esomeprazol Magnesium (oral), Esomeprazol natrium (i.v.), Furosemid (i.v. und oral), D-Glucose-6-Phosphat Dinatriumsalz (i.v.), Heparin (i.v.), Ibuprofen (oral), Magnesiumgluconat (i.v.), Metamizol (i.v.), Milrinon (i.v.), Morphin (i.v.), Noradrenalin (i.v.), Paracetamol (oral), Phytomenadion (oral), Kaliumcanrenoat (i.v.), Kaliumchlorid (i.v.), Prednisolon (oral) und Spironolacton (oral) behandelt. An Tag 391 wurde die Aortenklappenstenose als behoben gemeldet und die Patientin wurde von der Intensivstation entlassen. An Tag 393 und 396 zeigten die Ergebnisse des Echokardiogramms einen Perikarderguss hinter dem rechten Atrium und im Bereich des inspiratorischen Ventils. An Tag 407 zeigte das Echokardiogramm einen kleinen Erguss. Eine Wiedervorstellung der Patientin wurde für Tag 421 terminiert. Das SUE hatte keine Auswirkungen auf die Anwendung des Studienmedikaments.

Bei 1/20 Patienten (5,0 %), der zu Teil B in die Studie eingeschlossen wurde, trat während Teil B eine schwerwiegende und schwere Tonsillitis auf, die laut Prüfarzt in keinem Zusammenhang mit der Studienbehandlung stand. An Tag 94 hatte die Patientin Fieber. An Tag 95, 10 Tage nach der vierten Dosis des Studienmedikaments in Teil B, wurde die Patientin aufgrund einer schwerwiegenden und schweren Tonsillitis stationär im Krankenhaus aufgenommen. Die Patientin hatte Fieber, Leukozytose und erhöhte Entzündungsparameter. Sie wurde mit Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium (i.v.) und Vancomycin behandelt. An Tag 96 konnten mittels Breitband-PCR keine Bakterien und Pilze nachgewiesen werden und in der Blutkultur wurde kein Wachstum beobachtet. Es wurde auch berichtet, dass die Patientin über Nacht trotz der Nutzung des zentralen Katheters für die Lipoprotein-Apherese fieberfrei war. Im Verlauf der antimikrobiellen Therapie zeigte die Patientin eine deutliche klinische Verbesserung mit weniger Fieber und rückläufigen Entzündungsparametern. An Tag 100 wurde die Tonsillitis als ausgeheilt gemeldet. Am selben Tag wurde die Patientin mit Amoxicillin Trihydrat/Kaliumclavulanat als Entlassmedikation nach Hause entlassen. Das SUE hatte keine Auswirkungen auf die Anwendung des Studienmedikaments.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-81: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 AESI	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)
Anaphylaktische Reaktionen	0
Allgemeine allergische Ereignisse	3 (15,0 %)
Mäßige oder schwere Infusionsreaktionen	1 (5,0 %)
Erkrankungen der Leber (Anstieg von ALT oder AST)	0
Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung erfordern oder eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Abklärung erfordern	1 (5,0 %)
Schwangerschaft	0
Symptomatische Überdosierung mit dem Prüfpräparat	0
Neurokognitive Ereignisse	0
Neuaufreten von Diabetes	0
Pankreatitis	0

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLTG kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Die während der Studie R1500-CL-17100 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-81 dargestellt. In der gepoolten Gesamtpopulation erlebte kein Patient eine anaphylaktische Reaktion. Bei 3/20 Patienten (15,0 %) traten allgemeine allergische Ereignisse auf (Ausschlag bei 2/20 Patienten, 10,0 %, sowie Konjunktivitis allergisch, Kontaktdermatitis und allergische Rhinitis bei jeweils 1/20 Patienten, 5,0 %). Keines dieser allergischen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Bei den Ereignissen Kontaktdermatitis und Ausschlag war zur weiteren Abklärung die Konsultation eines weiteren Arztes oder eine medizinische Behandlung erforderlich. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat eine Infusionsreaktion in Form einer Schwellung an der Infusionsstelle auf. Dieses Ereignis war von mildem Schweregrad, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Abbruch der Studienbehandlung.

Bei keinem der Patienten der gepoolten Gesamtpopulation traten Erkrankungen der Leber auf und eine Analyse der Hepatotoxizität zeigte, dass die meisten Patienten im Hinblick auf die Verteilung der Maximalwerte von ALT/ULN und Gesamtbilirubin/ULN im Normbereich lagen und dass es keine Fälle gab, die in den Bereich gemäß dem Gesetz von Hy fielen. Bei einem Patienten war ALT erhöht. Bei diesem Patienten wurde bei zwei Visiten in Studienteil A sowie bei allen Visiten außer Woche 16 in Studienteil C ein potenziell klinisch auffälliger ALT-Wert festgestellt (> 2 ULN und ≤ 2 ULN zur Baseline). Der ALT-Wert des Patienten war mit 57 U/l bereits zur Baseline erhöht (Normbereich: 5-30 U/l). Zur letzten Visite in Studienteil A lag der ALT-Wert des Patienten bei 54 U/l und in Woche 24 des Studienteils C bei 145 U/l. Dieser erhöhte ALT-Wert wurde vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Evinacumab-Behandlung stehend eingestuft. Im weiteren Studienverlauf blieb das ALT des Patienten leicht erhöht und das Ereignis wurde als geklärt gemeldet. Der Bilirubin-Spiegel des Patienten blieb im Normbereich.

Eine symptomatische Überdosierung, neurokognitive Ereignisse, Pankreatitis, Schwangerschaft oder ein Neuauftreten von Diabetes mellitus traten bei keinem Patienten auf.

Immunogenität

Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (Anti-Evinacumab-Antibody Analysis Set)

Tabelle 4-82: Immunogenität (Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern) während weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)
ADA-Status	
n (%)	20 (100 %)
ADA negativ, n (%)	17 (85,0 %)
Bestehende Immunreaktivität, n (%)	2 (10,0 %)
Verstärktes Auftreten durch die Behandlung, n (%)	0
Auftreten von ADA während der Behandlung	
n (%)	1 (5,0 %)
Dauerhaft	0
Unbestimmt	0
Transient	1 (5,0 %)
Maximale Titer-Kategorie, n (%)	
Niedrig (< 1.000)	1 (5,0 %)

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)
Parameter	
Moderat (1.000 -10.000)	0
Hoch (> 10.000)	0
NAb	
n (%)	20 (100 %)
NAb negativ, n (%)	20 (100 %)
NAb positiv, n (%)	0

Der dargestellte ADA-Status zeigt den kumulativen ADA-Status während der gesamten Studiendauer.

Der ADA-Status, die ADA-Kategorie, die maximale Titer-Kategorie sowie der Status der Patienten im Hinblick auf das Auftreten neutralisierender Antikörper (NAb) sind in Tabelle 4-82 dargestellt. Der dargestellte ADA-Status zeigt den kumulativen ADA-Status während der gesamten Studiendauer. Die Immunogenität war bei den pädiatrischen HoFH-Patienten der Studie R1500-CL-17100 insgesamt gering. Von den insgesamt 20 Patienten, die in die ADA-Analyse einbezogen wurden, hatten 2/20 Patienten (10,0 %) eine vorbestehende Immunreaktivität.

Lediglich 1/20 Patient (5,0 %) in Teil B entwickelte ADA gegen Evinacumab mit einem niedrigen Titer. Das Auftreten von ADA wurde bei diesem Patienten erst zur Visite am Ende der Behandlung in Teil B festgestellt und daher zunächst als unbestimmtes Auftreten von ADA während der Behandlung in Teil B eingestuft. Nach der Fortsetzung der Behandlung in Teil C wurde der Patient zu allen nachfolgenden Zeitpunkten negativ auf ADA getestet. Da also keine aufeinanderfolgenden ADA-positiven Proben in den Teilen B und C auftraten, wurde der Patient in der Gesamtpopulation der Studie als Patient mit einer vorübergehenden (transienten) ADA-Reaktion eingestuft.

Kein Teilnehmer mit einer nachweisbaren ADA-Reaktion entwickelte NAb. Außerdem hatte das Auftreten von ADA keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Evinacumab und die individuelle prozentuale Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline war zwischen ADA-negativen und ADA-positiven Patienten vergleichbar.

Gesamtschau der Ergebnisse

In der Studie R1500-CL-17100 trat bei 20/20 Patienten (100 %) der gepoolten Gesamtpopulation mindestens ein UE auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) erlitten lediglich 2/20 Patienten (10,0 %). Es wurden keine UE dokumentiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung oder zum Tod führten.

Die meisten UE, welche während der Studie mit pädiatrischen HoFH-Patienten auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens ein mildes und bei 5/20 Patienten (25,0 %) mindestens

ein moderates UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 3/20 Patienten (15,0 %) auf. Bei den schweren UE handelte es sich bei jeweils 1/20 Patienten (5,0 %) um eine virale Gastroenteritis, einseitige Taubheit bzw. das SUE Tonsillitis. Keines dieser Ereignisse stand in Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Auch beim SUE Aortenklappenstenose, welches bei 1/20 Patienten (5,0 %) auftrat, bestand laut Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienbehandlung und beide SUE hatten keine Auswirkungen auf die Anwendung des Studienmedikaments.

Bei 4/20 Patienten (20,0 %) trat mindestens ein UE auf, welches im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (bei jeweils 1/20 Patienten (5,0 %) Kontaktdermatitis und Ausschlag, Fatigue, Abdominalschmerz und Übelkeit bzw. Schwellung an der Infusionsstelle). Alle im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetretenen UE waren von mildem Schweregrad und wurden als geklärt gemeldet.

In der gepoolten Gesamtpopulation erlebte zudem kein Patient eine anaphylaktische Reaktion. Bei 3/20 Patienten (15,0 %) traten allgemeine allergische Ereignisse auf. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat eine milde Infusionsreaktion in Form einer Schwellung an der Infusionsstelle auf. Keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Zudem war die Immunogenität bei den pädiatrischen HoFH-Patienten der Studie R1500-CL-17100 insgesamt gering, und das Auftreten von ADA hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Evinacumab.

Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.7 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.**

Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Ethnie ^c	Ethnizität ^d	Apherese-Status ^e	Rezeptor-negative Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen ^f	LDLR-Aktivität ^g
Morbidität							
LDL-C-Reduktion							
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	● ^h	● ^h	● ^h	● ^h	● ^h	● ^h	● ^h
Absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung weiterer Blutlipide							
Prozentuale Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung der Apolipoproteine							
Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen							
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Ethnie ^c	Ethnizität ^d	Apherese-Status ^e	Rezeptor-negative Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen ^f	<i>LDLR</i> -Aktivität ^g
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen							
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit							
Unerwünschte Ereignisse (UE)							
Gesamtrate der UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate der schwerwiegenden UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate der UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate der UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate der milden / moderaten UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate der schweren UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Immunogenität							
Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: ≥ 5 bis < 10 Jahre vs. ≥ 10 bis < 12 Jahre b: Männlich vs. weiblich c: Weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohner von Amerika oder indigene Völker Alaskas vs. Sonstige d: Hispanisch oder Latino vs. nicht hispanisch oder Latino vs. nicht spezifiziert e: Ja vs. nein f: Ja vs. nein g: null/null vs. nicht null/null h: Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie R1500-CL-17100 wurde auf die Durchführung von</p>							

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Ethnie ^c	Ethnizität ^d	Apherese-Status ^e	Rezeptor-negative Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen ^f	LDLR-Aktivität ^g
statistischen Interaktionstests und die detaillierte Darstellung im Dossier verzichtet.							

Für den primären Endpunkt „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ von Teil B der dreiteiligen Studie R1500-CL-17100 wurden a priori geplante Subgruppenanalysen nach den in Tabelle 4-83 aufgeführten Merkmalen durchgeführt. In diesem Dossier werden jedoch keine der a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe zu erfüllen.

Für die gepoolten Daten der Teile B und C, die die hauptsächliche Datenquelle für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab im Anwendungsgebiet B darstellen, waren keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen. Zudem lagen auch hier die Patientenzahlen unter 10 Patienten pro resultierender Subgruppe (vgl. Tabelle 4-12), so dass für den gepoolten Teil der Studie auch post-hoc keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

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).

- R1500-CL-17100 (40, 92-96)

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH wurden die Studienunterlagen der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie der Phase 1b/3 R1500-CL-17100 herangezogen.

Evidenzstufe

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 und entspricht damit gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA der Evidenzstufe IV (nicht vergleichende klinische Studie) (25).

Studienqualität und Verzerrungspotenzial

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie R1500-CL-17100 erfolgte anhand des TREND-Statements.

Die Studie R1500-CL-17100 wurde zudem in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll, mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, den Vorgaben der Internationalen Ethikkommission des Rates für Internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften (engl. Council for Organizations of Medical Sciences, CIOMS), der anwendbaren Leitlinie des Internationalen Rates für die Harmonisierung technischer Anforderungen an Arzneimittel für die Anwendung am Menschen (engl. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), den Vorgaben guter klinischer Praxis (engl. Good Clinical Practice, GCP) sowie geltenden Gesetzen und Vorschriften durchgeführt.

Alle behandelten Patienten erhielten in der Studie R1500-CL-17100 unverblindet Evinacumab. Aufgrund des offenen, einarmigen Designs der Studie R1500-CL-17100 ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Nichtsdestotrotz wurden zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene einzelne der in der VerFO des G-BA genannten Verzerrungsaspekte wie eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, die Umsetzung des ITT-Prinzips und sonstige Aspekte berücksichtigt (25).

Validität der Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier eingeschlossenen Endpunkte ist als hoch einzuschätzen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die LDL-C-Reduktion, gemessen anhand der prozentualen und absoluten Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels relativ zur Baseline, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet das prinzipielle und primäre Behandlungsziel. Aufgrund seiner

ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C grundsätzlich ein bewährter klinischer prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Daher stellt die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar, um das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern. Im Anwendungsgebiet HoFH ist die LDL-C-Senkung als indikationsspezifischer Fall zu betrachten, bei dem die Reduktion des LDL-C für die Betroffenen in Verbindung mit einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt gemäß AM Nutzen V § 2 Abs. 3 steht. So deklariert auch die EMA, dass bei einer primären Hypercholesterinämie wie HoFH die Senkung des LDL-C als primärer Endpunkt zu wählen ist (52). In der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse stellt das IQWiG die Wichtigkeit einer LDL-C-Wert-orientierten Therapie sowie die laut den aktuellen Leitlinien der ESC/EAS zentrale Bedeutung der Absenkung des LDL-C-Werts für Patientinnen und Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen heraus (59). Auch der G-BA hinterfragte in der mündlichen Anhörung gemäß des 5. Kapitels § 19 Abs. 2 der VerfO zum Nutzenbewertungsverfahren von Lomitapid, ob LDL-C heutzutage eine andere Bedeutung beigemessen werden könne. Dies gelte „[...] insbesondere in den Fällen der HoFH, wo man möglicherweise aus dem Cholesterinwert doch unmittelbare Rückschlüsse ziehen kann“ (58).

Die Veränderung der Apolipoproteine, gemessen anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline, sind in der Indikation HoFH patientenrelevant, da sie neben der LDL-C-Belastung bei der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen eine wesentliche Rolle spielen. Die Veränderung der weiteren Blutlipide Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) wurde jeweils anhand der prozentualen und absoluten Veränderung im Vergleich zur Baseline gemessen. Die Veränderung der Blutlipide steht sowohl im Falle von Lp(a) und Gesamtcholesterin direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Der Non-HDL-C-Plasmaspiegel gilt ebenfalls als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten. Eine signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels ist demnach mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (30). Daher stellt die Veränderung der Blutlipide einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Evinacumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Um den Bedarf an Lipoprotein-Apherese bzw. Apheresefreiheit unter der Behandlung mit Evinacumab abzubilden, wurde zunächst der Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese (LA) nicht erfüllen, auf der Basis der LDL-C-Plasmaspiegel der Studienteilnehmer bestimmt. Die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese bei HoFH wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 veröffentlicht (19). Demnach sollte bei HoFH im Kindes- und Jugendalter mit der LA begonnen werden, wenn durch eine Kombination von maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-C nicht unter 135-160 mg/dl (3,5-4,1 mmol/l) gesenkt werden kann, was bei Patienten mit HoFH in der Regel der Fall ist. Um den Anteil der Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen, wurde daher der Anteil der Patienten ermittelt, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl aufwiesen.

Außerdem wurde post-hoc der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer analysiert. Die Analyse des Endpunktes basiert auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für Kinder und Jugendliche mit HoFH (6). Demnach liegt der LDL-C-Zielwert für Kinder und Jugendliche bei $< 115 \text{ mg/dl}$ (3 mmol/l), sodass der Anteil der Patienten mit einem LDL-C-Wert $< 115 \text{ mg/dl}$ den Anteil der Patienten widerspiegelt, die die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen bzw. den empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichen.

Das Erreichen der LDL-C-Zielwerte von $< 135 \text{ mg/dl}$ nach der Leitlinie der DGfN bzw. $< 115 \text{ mg/dl}$ nach dem EAS-Konsensusstatement für die HoFH befreit pädiatrische Patienten von der Notwendigkeit einer LA-Behandlung und folglich von den genannten Belastungen, die im Zusammenhang mit der LA stehen (6, 19). Somit spiegelt der Anteil an Patienten, die die genannten LDL-C-Zielwerte erreichen bzw. die Kriterien für die Anwendung einer LA nicht erfüllen, direkt den Anteil an Patienten wider, die keine Apherese benötigen, und ist damit der beste Indikator, um die Vermeidung von Apherese in der klinischen Realität auf Basis der klinischen Studiendaten zu demonstrieren. Die Vermeidung einer LA ist aufgrund des zeitaufwändigen, invasiven Charakters der LA und der damit einhergehenden Belastung für Patienten von besonderer Bedeutung. Die Apheresefreiheit wurde auch seitens des G-BA im Beratungsgespräch im Anwendungsgebiet A vom 13. Dezember 2017 (2017 B-222-224) nach § 8 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (3).

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt. Dies ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten besteht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 auf den deutschen Versorgungskontext ist hoch. (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2). So wurden alle eingeschlossenen Patienten in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilen B und C der Studie gemäß Produktinformation mit Evinacumab behandelt (1). Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer entsprach den aktuellen europäischen Richtlinien zur Behandlung der HoFH und war somit mit der Behandlungssituation von pädiatrischen HoFH-Patienten im deutschen Versorgungskontext vereinbar (4, 6, 10, 49, 68). So sollten die Patienten der Studie eine maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Begleittherapie einschließlich LA erhalten, wie in Deutschland bei der Behandlung von HoFH üblich. Bei den meisten Patienten wurden Statine und Ezetimib eingesetzt und auch der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren war nach Ermessen des Prüfarztes zulässig. Lediglich 2/20 Patienten (10,0 %) erhielten Lomitapid, welches in Deutschland nicht verfügbar ist. Außerdem war die begleitende Behandlung mit Lipoprotein-Apherese zugelassen und wurde bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens einmal in Studienteil C durchgeführt. Die LA zählt laut Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, Anhang I, auch zu den im Rahmen der GKV erbringbaren Leistungen im Anwendungsgebiet HoFH (20).

Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer sollte laut Studienprotokoll über den gesamten Studienzeitraum stabil gehalten werden. Während Teil C konnte die Häufigkeit der Apherese nach dem Ermessen des Prüfarztes reduziert werden. Da die Patienten bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, bei der aufgrund der ausgeschöpften Therapieoptionen in der klinischen Praxis üblicherweise keine weitere Optimierung mehr möglich ist, entspricht dies der realen Versorgungssituation in Deutschland.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Die maximale Wirksamkeit von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie hinsichtlich der LDL-C-Reduktion bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH war innerhalb der 48-wöchigen Studie bereits nach 8 Wochen erreicht. Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) für das Anwendungsgebiet A (erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH) stellt eine Studiendauer von 48 Wochen eine hinreichende Annäherung an einen Zeitraum von einem Jahr dar (3). Aus diesem Grund wird die Dauer der Studie R1500-CL-17100 von 48 Wochen als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren bis 11 Jahren mit HoFH zu bewerten.

Für diese vulnerable Patientenpopulation besteht ein besonders hoher ungedeckter medizinischer Bedarf aufgrund von derzeit nur begrenzt verfügbaren und wirksamen Therapieoptionen, obwohl eine Therapie so früh wie möglich begonnen werden sollte (6). Um diesem Bedarf Rechnung zu tragen und allen Studienteilnehmern eine Behandlung mit Evinacumab zu ermöglichen, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen HoFH-Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren in der pivotalen klinischen Studie R1500-CL-17100 mit einem einarmigen, offenen Studiendesign untersucht.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns verfügt die Studie nicht über einen Kontrollarm, der einen Vergleich von Evinacumab zusätzlich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ermöglichen würde. Zudem konnten im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich von Evinacumab mit der zVT identifiziert werden. Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (25). Dieser Anforderung ist die Ultragenyx Germany GmbH mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen. Aufgrund der hohen Studienqualität und der Konsistenz der Ergebnisse über den gesamten Studienzeitraum ist die Ergebnissicherheit als für die Nutzenbewertung ausreichend hoch anzusehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) basiert auf der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17000 der Phase 1b/3. In Tabelle 4-84 sind alle im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus der Studie R1500-CL-1700 aufgeführt. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit aus der Studie R1500-CL-17100 sind in Tabelle 4-85 bis Tabelle 4-91 zusammengefasst.

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

Tabelle 4-84: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
Mortalität	-	-	-
Morbidität	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X ¹
		Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X ²
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X ²
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X ²
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 135 mg/dl	X ^P
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 115 mg/dl	X ^P	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-	-
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X ^S
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X ^S
		Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	R1500-CL-17100
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse; • Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen; • Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes; • Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen. 	X ^S
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X ^S
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt; X ^P : post-hoc Endpunkt			

Ergebnisse zu Morbidität**LDL-C-Reduktion (Pooled Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-85: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung LDL-C-Plasmaspiegels relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
R1500-CL-17100			
Woche 24			
n	20	20	
MW (SD)	-141,4 (120,43)	-45,0 (35,68)	
95 % - KI	(-197,76; -85,04)	(-61,73; -28,33)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48			
n	16	16	
MW (SD)	-131,1 (90,24)	-44,6 (20,97)	
95 % - KI	(-179,15; -82,98)	(-55,78; -33,43)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt den Endpunkt LDL-C-Reduktion – Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 24		
Anzahl der Patienten (%)	13/20 (65,0%)	
95%-KI ^b	(40,8%; 84,6%)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48		
Anzahl der Patienten (%)	6/16 (37,5%)	
95%-KI ^b	(15,2%; 64,6%)	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Das 95%-KI wurde mithilfe der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

Die Reduktion des LDL-C-Wertes wurde anhand der Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline bestimmt (Tabelle 4-85). Zudem wurden die Anteile der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gepoolten Gesamtpopulation ermittelt (Tabelle 4-86).

Die HoFH als angeborene Störung der Verstoffwechslung von LDL-C liefert einen eindeutigen Beleg für die kausale Rolle von LDL-C bei der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen (8, 26). Der im Blut nachweisbare biologische Marker LDL-C ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C grundsätzlich ein bewährter prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern (6, 27). Hieraus erschließt sich eindrücklich die Bedeutsamkeit der LDL-C-Reduktion hinsichtlich der Vermeidung einer sich verschlechternden Morbidität, die für HoFH-Patienten von unmittelbarer Relevanz ist. Die krankheitsspezifische exorbitante LDL-C-Erhöhung ist für die HoFH charakteristisch und stellt ein schwerwiegendes Symptom dar (6, 7).

Für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 zeigte sich bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute LDL-C-Reduktion $-131,1 \text{ mg/dl}$ (SD = 90,24; 95 %-KI [-179,15; -82,98]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen

Verringerung des LDL-C-Wertes von -44,6 % (SD = 20,97; 95 %-KI [-55,78; -33,43]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

In der Woche 8 war auch der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL C-Wertes mit 70,0 % bereits hoch und blieb mit einem Anteil von 65,0 % bis Woche 24 in einem ähnlich hohen Bereich. In der Woche 48 betrug der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes ($n = 6/16$) in der gepoolten Gesamtpopulation 37,5 % (95 %-KI [15,2; 64,6]). Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen gesenkt werden kann. Diese bedeutsame Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27, 28). Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich.

In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline sowie dem Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Veränderung weiterer Blutlipide (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-87: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
Non-HDL-C (mg/dl)			
Woche 24			
n	20	20	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
MW (SD)	-151,8 (123,44)	-45,5 (33,88)	
95 % - KI	(-209,52; -93,98)	(-61,39; -29,68)	

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
Parameter			
p-Wert ^b	-	< 0,0001	

Woche 48

n	16	16
MW (SD)	-141,1 (90,35)	-45,3 (19,72)
95 % - KI	(-189,27; -92,98)	(-55,80; -34,78)
p-Wert ^b	-	< 0,0001

Gesamtcholesterin (mg/dl)**Woche 24**

n	20	20
MW (SD)	-165,3 (121,26)	-45,8 (28,36)
95 % - KI	(-222,05; -108,55)	(-59,11; -32,56)
p-Wert ^b	-	< 0,0001

Nicht
quantifizierbarer
Zusatznutzen**Woche 48**

n	16	16
MW (SD)	-154,6 (90,73)	-44,7 (17,98)
95 % - KI	(-202,91; -106,22)	(-54,32; -35,15)
p-Wert ^b	-	< 0,0001

Lp(a) (nmol/l)**Woche 24**

n	20	20
MW (SD)	-40,0 (72,24)	-24,1 (27,34)
95 % - KI	(-73,81; -6,19)	(-36,92; -11,34)
p-Wert ^b	-	0,0009

Nicht
quantifizierbarer
Zusatznutzen**Woche 48**

n	16	16
MW (SD)	-48,2 (90,20)	-14,1 (23,92)
95 % - KI	(-96,25; -0,13)	(-26,89; -1,40)

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
p-Wert ^b	-	0,0319	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der absoluten und prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) relativ zur Baseline für die gepoolte Gesamtpopulation gemessen (Tabelle 4-87).

Neben traditionellen Prädiktoren für ein CVD-Risiko wie bspw. familiäre CVD-Anamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen und Bluthochdruck zählen über das LDL-C hinaus Blutparameter wie Lp(a) zu weiteren wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (29). Die aufgeführten Blutlipide stehen direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit erhöhten LDL-C-Werten potenziert sich das Risiko zusätzlich.

Absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C

Für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 zeigte sich bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Non-HDL-C-Wertes $-141,1$ mg/dl (SD = 90,35; 95 %-KI [-189,27; -92,98]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes von $-45,3$ % (SD = 19,72; 95 %-KI [-55,80; -34,78]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

Absolute und prozentuale Veränderung von Gesamtcholesterin

Auch für das Gesamtcholesterin zeigte sich für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes blieb im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Gesamtcholesterin-Wertes $-154,6$ mg/dl (SD = 90,73; 95 %-KI [-202,91; -106,22]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes von $-44,7$ % (SD = 17,98; 95 %-KI [-54,32; -35,15]; $p < 0,0001$) entspricht.

Absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a)

Auch für das Gesamtcholesterin zeigte sich für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Lp(a)-Wertes ($p = 0,0001$). Auch in der Woche 24 wurde der Lp(a)-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in der gepoolten Gesamtpopulation gesenkt ($p = 0,0009$). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Woche 48 beobachtet. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Lp(a)-Wertes in der gepoolten Gesamtpopulation $-48,2$ nmol/l (SD = 90,20; 95 %-KI [-96,25; -0,13]), was einer statistisch signifikanten prozentualen Verringerung des Lp(a)-Wertes von $-14,1$ % (SD = 23,92; 95 %-KI [-26,89; -1,40]; $p = 0,0319$) entspricht.

Gesamtschau der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten darauf hin, dass der Non-HDL-C-Plasmaspiegel, der Gesamtcholesterin-Wert und auch der Lp(a)-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da Non-HDL-C (30), das Gesamtcholesterin (31) und Lp(a) (32-34) Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, ist die signifikante Reduktion der Plasmaspiegel dieser Blutlipide mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist hinsichtlich der Veränderung weiterer Blutlipide von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, und Lp(a) relativ zur Baseline daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Veränderung der Apolipoproteine (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-88: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidität) – absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	
R1500-CL-17100			
Woche 24			
n	20	20	
MW (SD)	-74,7 (61,63)	-39,3 (29,44)	
95 % - KI	(-103,54; -45,86)	(-53,04; -25,49)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48			
n	16	16	
MW (SD)	-69,9 (43,38)	-38,3 (19,13)	
95 % - KI	(-93,05; -46,82)	(-48,48; -28,09)	
p-Wert ^b	-	< 0,0001	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der p-Wert für die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurde mithilfe eines t-Tests bei einer Stichprobe (Vergleich der Veränderung relativ zur Baseline gegen 0) post-hoc bestimmt.

Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline für die gepoolte Gesamtpopulation gemessen (Tabelle 4-88).

Für die gepoolte Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 zeigte sich bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine signifikante Verringerung des Apo-B-Wertes ($p < 0,0001$). Diese erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute Reduktion des Apo-B-Wertes -69,9 mg/dl (SD = 43,38; 95 %-KI [-93,05; -46,82]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung von -38,3 % (SD = 19,13; 95 %-KI [-48,48; -28,09]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht.

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten somit darauf hin, dass auch der Apo-B-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen

Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da Apo-B das strukturgebende Apolipoprotein der LDL-Partikel ist, entspricht eine signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Dies unterstreicht erneut, dass das kardiovaskuläre Risiko von pädiatrischen HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich gesenkt werden kann. Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist auch im Hinblick auf die Veränderung der Apolipoproteine von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-89: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100	Patienten aus Teil A und Teil B ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Parameter	(N=20)	
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen		
Woche 24		
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	12/20 (60,0%)	
95 % - KI ^c	(36,1%; 80,9%)	
p-Wert ^d	< 0,0001	
		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Woche 48		
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^b	6/16 (37,5%)	
95 % - KI ^c	(15,2%; 64,6%)	
p-Wert ^d	0,0041	

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Woche 24

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B ^a (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^e	12/20 (60,0%)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
95 % - KI ^c	(36,1%; 80,9%)	
p-Wert ^d	< 0,0001	
Woche 48		
Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN nicht erfüllen, n (%) ^e	6/16 (37,5%)	
95 % - KI ^c	(15,2%; 64,6%)	
p-Wert ^d	0,0041	

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Wert von < 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (19) wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

c: Das 95 %-KI wurde mithilfe mit der exakten Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

d: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test von Fisher für die Differenz des jeweiligen Anteils relativ zur Baseline bestimmt.

e: Der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (6) wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen“ wurde auf der Basis der laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegel bestimmt (Tabelle 4-89).

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. veröffentlicht (19). Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Wert von < 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

Zur Baseline erreichte in der gepoolten Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 kein Patient einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl bzw. erfüllte die Kriterien der DGfN aus dem Jahr 2019 nicht. Mit 70,0 % war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl erreichten und somit laut DGfN (2019) keine Apherese benötigten, bereits in Woche 8 statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 %KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für pädiatrische HoFH-Patienten (6). Demnach wurde der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (6) verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

In der gepoolten Gesamtpopulation der Studie R1500-CL-17100 erreichte zur Baseline kein Patient den empfohlenen LDL-C-Wert von < 115 mg/dl bzw. erfüllte die Kriterien der EAS aus dem Jahr 2023 nicht. Bereits nach 8 Wochen Evinacumab-Behandlung war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 115 mg/dl erreichten und somit laut EAS (2023) keine Apherese benötigten, mit 70,0 % statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 % KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

Gesamtschau der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden kann, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den von der DGfN im Jahr 2019 bzw. den aktuell von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden (6, 10, 11, 19). Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. den LDL-C-Zielwert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Dies spiegelt sich auch in den während des Studienteils C vorgenommenen Änderungen der Apheresefrequenz wider (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3.4). So wurde unter Behandlung mit Evinacumab die Apheresefrequenz am häufigsten von wöchentlich auf zweiwöchentlich reduziert (4/20 Patienten, 20,0 %). Bei 2/20 Patienten (10,0%) wurde die LA-Frequenz von zweiwöchentlich zu alle vier Wochen reduziert. Bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit sogar von wöchentlich auf alle vier Wochen reduziert. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit von zweiwöchentlich zu wöchentlich geändert.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6). Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist auch bei den Endpunkten, die die Anteile der Patienten darstellen, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der Anteile an Patienten, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ergebnisse zu Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (Pooled Safety Analysis Set)

Tabelle 4-90: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Übersicht über die UE und UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Übersicht über die UE		
Mindestens 1 UE, n (%)	20 (100 %)	
Mindestens 1 schwerwiegendes UE, n (%)	2 (10,0 %)	
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	0	
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte, n (%)	0	Kein Zusatznutzen
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	4 (20,0)	
Mindestens 1 mildes UE, n (%)	12 (60,0 %)	
Mindestens 1 moderates UE, n (%)	5 (25,0 %)	
Mindestens 1 schweres UE, n (%)	3 (15,0 %)	
UE von besonderem Interesse		
Anaphylaktische Reaktionen	0	Kein Zusatznutzen

R1500-CL-17100 Parameter	Patienten aus Teil A und Teil B (N=20)	Ausmaß des Zusatznutzens
Allgemeine allergische Ereignisse	3 (15,0 %)	
Mäßige oder schwere Infusionsreaktionen	1 (5,0 %)	
Erkrankungen der Leber (Anstieg von ALT oder AST)	0	
Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung erfordern oder eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Abklärung erfordern	1 (5,0 %)	
Schwangerschaft	0	
Symptomatische Überdosierung mit dem Prüfpräparat	0	
Neurokognitive Ereignisse	0	
Neuaufreten von Diabetes	0	
Pankreatitis	0	

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLTG kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Tabelle 4-91: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) – Auftreten von UE nach Schweregrad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

R1500-CL-17100 SOC	Patienten aus Teil B und Teil C (N=20)		
	Mild	Moderat	Schwer
Patienten mit mindestens 1 UE	12 (60,0%)	5 (25,0%)	3 (15,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,0%)	0	0
Herzerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	1 (5,0%)
Augenerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (50,0%)	2 (10,0%)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (45,0%)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (75,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (15,0%)	2 (10,0%)	0
Untersuchungen	5 (25,0%)	1 (5,0%)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,0%)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0
Produktprobleme	0	1 (5,0%)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (10,0%)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (40,0%)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (15,0%)	0	0

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGT kodiert.

Patienten, für die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet wurden, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, für die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet wurden, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.

Die SOC sind alphabetisch sortiert und die PT nach absteigender Häufigkeit.

Die gepoolte Analyse der Studienteile B und C umfasst die Daten von Patienten aus Teil A während ihrer Teilnahme an Teil C und Daten von Teil B-Patienten während ihrer Teilnahme an Teil B und C.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt (Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91).

In der Studie R1500-CL-17100 trat bei 20/20 Patienten (100 %) der gepoolten Gesamtpopulation mindestens ein UE auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) erlitten

lediglich 2/20 Patienten (10,0 %). Es wurden keine UE dokumentiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung oder zum Tod führten.

Die meisten UE, welche während der Studie mit pädiatrischen HoFH-Patienten auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens ein mildes und bei 5/20 Patienten (25,0 %) mindestens ein moderates UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 3/20 Patienten (15,0 %) auf. Bei den schweren UE handelte es sich bei jeweils 1/20 Patienten (5,0 %) um eine virale Gastroenteritis, einseitige Taubheit bzw. das SUE Tonsillitis. Keines dieser Ereignisse stand in Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Auch beim SUE Aortenklappenstenose, welches bei 1/20 Patienten (5,0 %) auftrat, bestand laut Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienbehandlung und beide SUE hatten keine Auswirkungen auf die Anwendung des Studienmedikaments.

Bei 4/20 Patienten (20,0 %) trat mindestens ein UE auf, welches im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (bei jeweils 1/20 Patienten (5,0 %) Kontaktdermatitis und Ausschlag, Fatigue, Abdominalschmerz und Übelkeit bzw. Schwellung an der Infusionsstelle). Alle im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetretenen UE waren von mildem Schweregrad und wurden als geklärt gemeldet.

In der gepoolten Gesamtpopulation erlebte zudem kein Patient eine anaphylaktische Reaktion. Bei 3/20 Patienten (15,0 %) traten allgemeine allergische Ereignisse auf. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat eine milde Infusionsreaktion in Form einer Schwellung an der Infusionsstelle auf. Keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Zudem war die Immunogenität bei den pädiatrischen HoFH-Patienten der Studie R1500-CL-17100 insgesamt gering und das Auftreten von ADA hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Evinacumab.

Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms sind jedoch keine Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Evinacumab im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit möglich, sodass für diese Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die HoFH ist eine seltene und schwere genetische Erkrankung, die zu stark erhöhtem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (LDL-C) führt (4). Bei der HoFH ist die Aufnahme von LDL-C über den LDL-Rezeptor in die Leber stark beeinträchtigt. Die Ursache hierfür ist bei etwa 90 % aller HoFH-Patienten eine Mutation im *LDLR*-Gen (36).

Eine unbehandelte HoFH kann bereits vor dem 20. Lebensjahr infolge der hohen LDL-C-Werte zum Auftreten von Atherosklerose, Aortenklappenerkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) führen. Die lebenslange Exposition mit extrem erhöhten Cholesterinwerten aufgrund der Erkrankung ist unmittelbar mit dem Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und dem

Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität verbunden (6, 27, 37, 38). Um die kumulative LDL-C-Belastung zu reduzieren, sollte die HoFH-Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (6, 39).

Das vorrangige Ziel der HoFH-Behandlung ist die langfristige Senkung der LDL-C-Werte mit einer Kombination aus multiplen pharmakologischen Wirkstoffen wie bislang Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren (für Kinder ab 10 Jahren) sowie der Lipoprotein-Apherese (LA) als nicht-medikamentöse Behandlungsoption (6, 12-14). Evinacumab wirkt als Inhibitor des Lipidstoffwechsel-regulierenden Proteins *Angiopoietin-Like Protein 3* (ANGPTL3) und führt dadurch zu einer vom LDL-Rezeptor unabhängigen Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (4, 6, 9, 10). Mit einer ausreichenden Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels kann neben der Verringerung der erkrankungsbedingten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse auch die LA als invasives und zeitaufwändiges Verfahren vermieden werden.

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH basiert auf den Ergebnissen der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 der Phase 1b/3, die der Evidenzstufe IV entspricht. Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 mit pädiatrischen Patienten ermöglichen trotz der Seltenheit der Erkrankung HoFH und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl, die bedeutenden therapeutischen Effekte sowie das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen zu demonstrieren.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion in der Studie R1500-CL-17100 eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels der pädiatrischen Patienten mit HoFH, die auch im weiteren Behandlungsverlauf bis Woche 48 bestehen blieb. Der LDL-C-Plasmaspiegel ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C ein bewährter prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern (6, 10, 15, 27, 28). Die LDL-C-Reduktion als einer der wichtigsten Endpunkte in der Indikation HoFH ist daher von hoher Relevanz für die Patienten und spielt somit bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Evinacumab eine entscheidende Rolle. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline sowie dem Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, der jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt wurde. So konnte im Rahmen der Studie R1500-CL-17000 unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer

maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den von der DGfN im Jahr 2019 bzw. den aktuell von EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden (6, 10, 11, 19). Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6). Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der Anteile an Patienten, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ebenso konnte unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) sowie des Apo B-Wertes beobachtet werden, die über einen Zeitraum von 48 Wochen stabil bestehen blieb. Für die absolute bzw. prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) sowie des Apo B-Wertes relativ zur Baseline lässt sich daher jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

In der Studie demonstrieren die Ergebnisse zur Sicherheit außerdem deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Damit deckt Evinacumab erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Apherese bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Daher ist von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Evinacumab, Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und

diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils 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.

Die HoFH ist eine äußerst seltene und schwere genetische Erkrankung, die zu einem stark erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel und infolgedessen bereits im Kindes- und Jugendalter zu einem stark erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt (vgl. Modul 3B, Abschnitt 3.2).

Für diese vulnerable Patientenpopulation besteht ein besonders hoher ungedeckter medizinischer Bedarf aufgrund von derzeit nur begrenzt verfügbaren und wirksamen Therapieoptionen, obwohl eine Therapie so früh wie möglich begonnen werden sollte (6). Um diesem Bedarf Rechnung zu tragen und allen Studienteilnehmern eine Behandlung mit Evinacumab zu ermöglichen, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen HoFH-Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren in der pivotalen klinischen Studie R1500-CL-17100 mit einem einarmigen, offenen Studiendesign untersucht.

Evinacumab ist die erste spezifisch für HoFH zugelassene medikamentöse Therapie für Kinder unter 10 Jahren. Die pivotal klinische Studie R1500-CL-17100 bestätigte das günstige Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Evinacumab, das bereits im Anwendungsgebiet A bei Patienten ab 12 Jahren in der Studie ELIPSE-HoFH gezeigt werden konnte. Auch die Zulassungsbehörde erkannte an, dass die Wirksamkeitsdaten insgesamt überzeugend seien und zeigte bereits beim Partial Compliance Check hohe Bereitschaft, die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Evinacumab im Rahmen der Änderung des Typs 2 zu gewähren (60).

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (25). Dieser Anforderung ist die Ultragenyx Germany GmbH mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

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).

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.

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

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

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.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
2. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.06.2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-222-224, Datum des Gespräches: 13.12.2017.
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, 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. *European heart journal*. 2014;35(32):2146-57.
5. France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatrics and International Child Health*. 2016;36(4):243-7.
6. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023.
7. Nohara A, Tada, H., Ogura, M., Okazaki, S., Ono, K., Shimano, H., Daida, H., Dobashi, K., Hayashi, T., Hori, M., Matsuki, K., Minamino, T., Yokoyama, S., Harada-Shiba, M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2021;28(7):665-778.
8. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2014.
9. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):711-20.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
11. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2023. 2023.
12. Vogt A. Hypercholesterinämie-Wie erreiche ich ein LDL< 55 mg/dl? *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2020;162(3):36-42.
13. Vogt A, Weingärtner O. Therapieempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Die neue Leitlinie von 2019. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2021;146(02):75-84.
14. European Medicines Agency. Repatha® EPAR-Produktinformation, Stand: 15.06.2022.
15. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(8):739-51.
16. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa122.
17. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):519-26.

18. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317-21.
19. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), Stand: 05.08.2022.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
23. Schettler V. Persönliche Korrespondenz mit Prof. Dr. Schettler zu Apherese-Folgeanträgen. 2023.
24. Klaus G, Taylan C, Büscher R, Schmitt Claus P, Pape L, Oh J, et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia—target attainment requires further increase of intensity. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(7):1199-208.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 19.05.2022.
26. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
27. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*. 2018;39(14):1162-8.
28. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
29. Bianconi V, Banach M, Pirro M, International Lipid Expert P. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(4):205-15.
30. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*. 2019;51(2):148-54.
31. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14).
32. Wienbergen H, Rühle S, Osteresch R, Hambrecht R. Lipoprotein (a): Aus kardiologischer Sicht zu wenig beachtet? *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2021.
33. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711.

34. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53.
35. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA cardiology*. 2019;4(12):1287-95.
36. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016;255:128-39.
37. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015;75(15):1715-24.
38. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1935-47.
39. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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(45):3478-90a.
40. Regeneron Pharmaceuticals I. R1500-CL-17100 FINAL CLINICAL STUDY REPORT - A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2023.
41. Sahu NK, Nanda SN, Tripathy M, Samant S, Tripathy SK, Gachhayat AK. Xanthoma of Tendoachilles: Management and Follow-Up. *Case Reports in Orthopedic Research*. 2021;4(2):166-72.
42. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Report R1500-CL-1629_CSR-DBTP-Report-Body. 2019.
43. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiotensin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *Journal of lipid research*. 2020;61(9):1271-86.
44. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466(7307):714-9.
45. 1A Pharma. Atorvastatin - Fachinformation, Stand: Oktober 2020.
46. 1a Pharma. Ezetimib -Fachinformation, Stand: Mai 2020.
47. axcount Generika GmbH. Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: 28.06.2021.
48. 1A Pharma. Simvastatin - Fachinformation, Stand: Mai 2020.
49. Klaus G, Taylan C, Buscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, 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):1199-208.
50. Wong SSL WN, 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*. 2006;94(4):451-5.
51. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Stand: 09.08.2019.
52. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, Stand: 23.06.2016.

53. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(1):167.
54. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47.
55. Naveen T, Biswas A, Wig N, Soneja M, Jorwal P, Durga CS, et al. Role of LDL apheresis in a case of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drug Discov Ther*. 2019;13(1):59-61.
56. Family Heart Foundation. Family Heart Foundation Study Shows Some Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Miss out on Decades of Life-Saving Treatment 2022 [Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/family-heart-foundation-study-shows-some-children-with-homozygous-familial-hypercholesterolemia-miss-out-on-decades-of-life-saving-treatment/>].
57. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1095-7.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lomitapid, Stand: 27.10.2015.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1244 Icosapent-Ethyl (Reduzierung des kardiovaskulären Risikos) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 29.11.2021.
60. European Medicines Agency. Meeting Minutes 7th February 2023 - Evkeeza Pre-submission Meeting with EMA PDCO and CHMP Rapporteurs - FINAL, Stand: 07.02.2023.
61. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. 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):1829-39.
62. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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):1267-78.
63. Fulcher J OCR, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
64. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
65. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guidelines: Editor's choice: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315.
66. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.

67. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.

68. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):652-61.

69. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2009;13(2):121-8.

70. Lischka J, Arbeiter K, de Gier C, Willfort-Ehringer A, Walleczek NK, Gellai R, et al. Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):131.

71. Pharmaceuticals R. Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.

72. Inc RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. 2018.

73. Pharmaceuticals R. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.

74. Inc. RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. 2018.

75. Regeneron Pharmaceuticals IPI. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EVINACUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. 2018.

76. Hisashi M. Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety of Evinacumab in Patients Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2023.

77. Pharmaceuticals R. Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.

78. Regeneron Pharmaceuticals I. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia 2018 [updated 2018-03-15. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13.

79. Pharmaceuticals R. An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.

80. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia [Internet]. 2018 [cited 20181026]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13.

81. Regeneron Pharmaceuticals I. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. 2018.

82. Regeneron Pharmaceuticals I. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. 2018.

83. Regeneron Pharmaceuticals I. An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2019.
84. Gaudet D, Inc UP, 21 E. Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2022.
85. Gaudet D. Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real Life Setting in Canada. 2022.
86. Pennsylvania Uo, Pharmaceuticals R. Regeneron 1331 Kinetics Sub-Study HoFH. 2021.
87. Pennsylvania Uo. A Kinetic Study Investigating Lipoprotein Metabolism Before and After the Administration of REGN1500, an ANGPTL3 Inhibitor, in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. A Sub-study for Subjects Enrolled in the R1500-CL-1331 Clinical Trial. 2021.
88. Pharmaceuticals R. Study of REGN1500 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). 2014.
89. Pharmaceuticals R. An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of REGN1500 in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2014.
90. Regeneron Pharmaceuticals I. AN OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, PROOF-OF-CONCEPT STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE AND MULTIPLE DOSES OF REGN1500 IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. 2016.
91. Regeneron Pharmaceuticals I. An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of Regn1500 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2016.
92. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Doortje R, Brinton Eliot A, Charng M-J, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2023.
93. Pharmaceuticals R. Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2020.
94. Regeneron Pharmaceuticals I. A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2020.
95. Pharmaceuticals R. A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2020.
96. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Report R1500-CL-17100 First- and Second-Step Analysis Interim CSR. 2022.
97. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genetics in Medicine*. 2018;20(6):591-8.
98. Banerjee P, Chan K-C, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional analysis of LDLR (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019;39(11):2248-60.

99. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):296-7.

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.11.2023	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Homozygous Familial Hypercholesterolemia] explode all trees	1
#2	(homozygous familial hypercholesterolemia*):ti,ab,kw	122
#3	(homozygous familial hypercholesterolaemia*):ti,ab,kw	20
#4	(HoFH):ti,ab,kw	67
#5	#1 or #2 or #3 or #4	137
#6	(Evinacumab):ti,ab,kw	38
#7	(Evkeeza):ti,ab,kw	1
#8	(REGN1500 or "REGN 1500" or REGN-1500):ti,ab,kw	10
#9	#6 or #7 or #8	41
#10	#5 and #9	24

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest/ Dialog	
Datum der Suche	15.11.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (50) ²²	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Homozygous Familial Hypercholesterolemia")	72
S2	all("homozygous familial hypercholesterolemia*")	867
S3	all("homozygous familial hypercholesterolaemia*")	209
S4	all(HoFH)	301
S6	all(Evinacumab)	125
S7	all(Evkeeza)	5
S8	all(REGN1500 or "REGN 1500" or REGN-1500)	4
S9	S8 OR S7 OR S6	128

²² 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.

S10	S9 AND S5	52
S11	S10 AND la(English OR German)	52
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	52°
S12	dtype("randomized controlled trial")	607508
S13	ti,ab,mesh(randomized)	868053
S14	ti,ab,mesh(placebo*)	264740
S15	S14 OR S13 OR S12	1161772
S16	S15 AND S11	7°
S17	S11 NOT S16	43°

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest/ Dialog	
Datum der Suche	15.11.2023	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (50) ²³	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("homozygous familial hypercholesterolemia")	366
S2	all("homozygous familial hypercholesterolemia*")	1305
S3	all("homozygous familial hypercholesterolaemia*")	299
S4	all(HoFH)	537
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	1671
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("evinacumab")	354
S7	all(Evinacumab)	369
S8	all(Evkeeza)	16
S9	all(REGN1500 or "REGN 1500" or REGN-1500)	18
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	370
S11	S10 AND S5	140
S12	S11 AND la(English OR German)	138
S13	ti,ab(random*)	2003940
S14	ti,ab,emb(placebo*)	541854
S15	ti,ab("double-blind*")	251802
S16	S15 OR S14 OR S13	2298922
S17	S16 AND S12	43

²³ 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.

	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	36°
S18	S12 NOT S17	95
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	60°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden im Rahmen der in Anhang 4-A4 verwendeten Suchstrategie identifiziert.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung der Studientypen vorgenommen wurde, wurden auch alle weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie identifiziert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.11.2023	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Homozygous Familial Hypercholesterolemia] explode all trees	1
#2	(homozygous familial hypercholesterolemia*):ti,ab,kw	122
#3	(homozygous familial hypercholesterolaemia*):ti,ab,kw	20
#4	(HoFH):ti,ab,kw	67
#5	#1 or #2 or #3 or #4	137
#6	MeSH descriptor: [Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination] explode all trees	111
#7	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	913

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

#8	(Ezetimib*):ti,ab,kw	1957
#9	(*ezetimibe*):ti,ab,kw	1950
#10	#7 or #8 or #9	1951
#11	MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees	4500
#12	MeSH descriptor: [Simvastatin] explode all trees	2052
#13	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	2122
#14	(Statin*):ti,ab,kw	11388
#15	(*statin*):ti,ab,kw	27822
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	27837
#17	#10 and #16	1674
#18	#6 or #17	1674
#19	#5 and #18	28

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest/ Dialog	
Datum der Suche	15.11.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (50) ²⁴	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Homozygous Familial Hypercholesterolemia")	72
S2	all("homozygous familial hypercholesterolemia*")	867
S3	all("homozygous familial hypercholesterolaemia*")	209
S4	all(HoFH)	301
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	1113
S6	MESH.EXACT.EXPLODE("Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination")	158
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Ezetimibe")	2602
S8	all(Ezetimib*)	4472
S9	all(*ezetimib\$1)	4471
S10	S9 OR S8 OR S7	4472
S11	MESH.EXACT.EXPLODE("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors")	47168
S12	MESH.EXACT.EXPLODE("Simvastatin")	8481
S13	MESH.EXACT.EXPLODE("Atorvastatin")	7476

²⁴ 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.

S14	all(Statin*)	53538
S15	all(*statin\$1)	220902
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	225909
S17	S16 AND S10	3530
S18	S17 OR S6	3530
S19	S18 AND S5	127
S20	S19 AND la(English OR German)	120
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	120°
S21	dtype("randomized controlled trial")	607508
S22	ti,ab,mesh(randomized)	868053
S23	ti,ab,mesh(placebo*)	264740
S24	S23 OR S22 OR S21	1161772
S25	S24 AND S20	21°
S26	S20 NOT S25	99°

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest/ Dialog	
Datum der Suche	15.11.2023	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (50) ²⁵	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("homozygous familial hypercholesterolemia")	366
S2	all("homozygous familial hypercholesterolemia*")	1305
S3	all("homozygous familial hypercholesterolaemia*")	299
S4	all(HoFH)	537
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	1671
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("ezetimibe plus rosuvastatin")	142
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("ezetimibe plus simvastatin")	1562
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("atorvastatin plus ezetimibe")	140
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("ezetimibe")	13714
S10	all(Ezetimib*)	15179
S11	all(*ezetimib\$1)	15179
S12	S11 OR S10 OR S9	15181

²⁵ 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.

S13	EMB.EXACT.EXPLODE("statine")	452
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("atorvastatin")	46666
S15	EMB.EXACT.EXPLODE("simvastatin")	43051
S16	all(Statin*)	94703
S17	all(*statin\$1)	410803
S18	S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13	411823
S19	S18 AND S12	11440
S20	S19 OR S8 OR S7 OR S6	11440
S21	S20 AND S5	395
S22	S21 AND la(English OR German)	391
S23	ti,ab(random*)	2003940
S24	ti,ab,emb(placebo*)	541854
S25	ti,ab("double-blind*")	251802
S26	S25 OR S24 OR S23	2298922
S27	S26 AND S22	78
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	58°
S28	S22 NOT S27	313
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	232°

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](http://www.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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	13.11.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (Evinacumab OR Evkeeza OR REGN1500 OR "REGN 1500" OR REGN-1500) [OTHER TERMS]
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (Evinacumab OR Evkeeza OR REGN1500 OR “REGN 1500” OR REGN-1500) [Search Term]
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	13.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (Evinacumab OR Evkeeza OR REGN1500 OR “REGN 1500” OR REGN-1500) [Search Term]
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden im Rahmen der in Anhang 4-B4 verwendeten Suchstrategie identifiziert.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung der Studientypen vorgenommen wurde, wurden auch alle weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie identifiziert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	13.11.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (ezetimibe OR ezetimib) AND ("Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor" OR "HMG-CoA reductase inhibitor" OR statin) [OTHER TERMS]
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (ezetimibe OR ezetimib) AND ("Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor" OR "HMG-CoA reductase inhibitor" OR statin) [Search Term]
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	13.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (ezetimibe OR ezetimib) AND ("Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor" OR "HMG-CoA reductase inhibitor" OR statin) [Search Term]
Treffer	0 Registereinträge für 0 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

Nr.	Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	Farias Francisco, I., et al. 2023. Familial hypercholesterolaemia and emerging therapeutics. <i>Heart</i> 109(19): 1486-1493.	A7: Publikationstyp
2	No authors listed. 2021. Evinacumab (Evkeeza) for homozygous familial hypercholesterolemia. <i>The Medical letter on drugs and therapeutics</i> 63(1623): 66-67.	A7: Publikationstyp
3	Raal, F. J., et al. 2021. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia who participated in sequential studies of alirocumab and evinacumab. <i>Circulation</i> 144(SUPPL 1).	A7: Publikationstyp
4	Raal, F. J., et al. 2020. The Effect of Evinacumab on Apheresis Eligibility in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 142(SUPPL 3).	A7: Publikationstyp
5	Raal, F. J., et al. 2020. Evinacumab Lowers LDL-C in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia Irrespective of Background Lipid-lowering Medication. <i>Circulation</i> 142(SUPPL 3).	A7: Publikationstyp
6	Raal, F. J., et al. 2020. The Longer-term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 142(SUPPL 3).	A7: Publikationstyp
7	Raal, F. J., et al. 2020. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 383(8): 711-720. Online supplementary material: Protocol	A1: Patientenpopulation
8	Raal, F. J., et al. 2020. The efficacy and safety of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) patients with little to no low-density lipoprotein receptor (LDLR) activity. <i>Atherosclerosis</i> 315: e8.	A7: Publikationstyp
9	Raal, F. J., et al. 2021. The long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 144(SUPPL 1).	A7: Publikationstyp
10	Rosenson, R., et al. 2020. The Efficacy and Safety of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients with Little to No Low-Density Lipoprotein Receptor Activity. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 14(4): 552.	A7: Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente zu nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden im Rahmen der Suche in Anhang 4-C4 gelistet.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen***Suche nach weiteren Untersuchungen mit Evinacumab***

Nr.	Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	Diener, H.-C. 2020. Evinacumab therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Arzneimitteltherapie</i> 38(11): 472.	A7: Publikationstyp
2	Gaudet, D., et al. 2017. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>The New England journal of medicine</i> 377(3): 296-297.	A1: Patientenpopulation
3	Gidding Samuel, S. and A. Hegele Robert. 2022. Introducing Personalized Medicine Into Pediatric Homozygous Familial Hypercholesterolemia Care. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> 42(12): 1458-1460.	A7: Publikationstyp
4	Lichert, F. 2020. Evinacumab is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> 145(22): 1595-1596.	A7: Publikationstyp
5	Raal, F. J., et al. 2020. The Longer-term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 142(SUPPL 3).	A7: Publikationstyp
6	Raal, F. J., et al. 2020. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 383(8): 711-720. Online supplementary material: Protocol.	A1: Patientenpopulation
7	Raal, F. J., et al. 2021. The long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 144(SUPPL 1).	A7: Publikationstyp
8	Stefanutti, C., et al. 2022. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. <i>Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)</i> 15(11).	A1: Patientenpopulation
9	Stock Jane, K. 2020. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New hope for getting patients to goal? <i>Atherosclerosis</i> 304: 55-56.	A7: Publikationstyp
10	Stock Jane, K. 2022. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC) registry: Levelling up access to treatment urgently needed. <i>Atherosclerosis</i> 346: 84-85.	A7: Publikationstyp

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

11	Stoekenbroek Robert, M., et al. 2018. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Light at the end of the tunnel. <i>European heart journal</i> 39(14): 1169-1171.	A7: Publikationstyp
12	Xu, H.-G. 2021. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>The New England journal of medicine</i> 384(6): e17.	A7: Publikationstyp
13	Wiegman, A. et al. 2023. † Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 17(4): e43-e44.	A7: Publikationstyp

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Nr.	Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
14	No authors listed. 2013. Two new drugs for homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> 55(1413): 25-27.	A7: Publikationstyp
15	Bogsrud Martin, P., et al. 2011. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia-results of 35 years of follow-up of all norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 124(21).	A7: Publikationstyp
16	Bruckert, E., et al. 2017. Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. <i>Atherosclerosis</i> 257: 130-137.	A3: Vergleichstherapie
17	Buonuomo Paola, S., et al. 2018. Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia in paediatric patients: A monocentric experience. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 25(10): 1098-1105.	A7: Publikationstyp
18	Chlebus, K., et al. 2021. Homozygous familial hypercholesterolemia due to APOB genetic variant with unusual clinical course. <i>Kardiologia Polska</i> 79(9): 1030-1031.	A1: Patientenpopulation
19	Di Taranto Maria, D., et al. 2020. A Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Journal of clinical medicine</i> 9(1).	A1: Patientenpopulation
20	Drouin-Chartier, J.-P., et al. 2017. The low-density lipoprotein receptor genotype is a significant determinant of the rebound in low-density lipoprotein cholesterol concentration after lipoprotein apheresis among patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> 136(9): 880-882.	A1: Patientenpopulation
21	Galema-Boers Annette, M. H., et al. 2017. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition in patients with familial hypercholesterolemia: Initial clinical experience. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 11(3): 674-681.	A1: Patientenpopulation
22	Græsdal, A., et al. 2012. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 6(4): 331-339.	A3: Vergleichstherapie

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

23	Hovingh, G. K., et al. 2020. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. <i>Circulation</i> 141(22): 1829-1831.	A3: Vergleichstherapie
24	King Richard, I., et al. 2010. Homozygous familial hypercholesterolaemia and treatment by LDL apheresis. <i>The New Zealand medical journal</i> 123(1319): 79-82.	A7: Publikationstyp
25	Klaus, G., et al. 2018. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia—target attainment requires further increase of intensity. <i>Pediatric Nephrology</i> 33(7): 1199-1208.	A1: Patientenpopulation
26	Kramer Adam, I., et al. 2022. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 29(5): 817-828.	A1: Patientenpopulation
27	Luirink Ilse, K., et al. 2020. Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry. <i>Atherosclerosis</i> 299: 24-31.	A1: Patientenpopulation
28	Clinicaltrials.gov. 2019. Safety and Tolerability Study of Ezetimibe (SCH 058235/MK-0653) Plus Atorvastatin or Simvastatin in Homozygous Familial Hypercholesterolemia (P01417/MK-0653-019) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03885921	A7: Publikationstyp
29	Palcoux, J.-B., et al. 2008. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: Follow-up to 21 years. <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> 12(3): 195-201.	A3: Vergleichstherapie
30	Reiner, Ž. 2018. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 25(10): 1095-1097.	A7: Publikationstyp
31	Seijas-Amigo, J., et al. 2023. Cognitive Function with PCSK9 Inhibitors: A 24-Month Follow-Up Observational Prospective Study in the Real World—MEMOGAL Study. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 23(5): 583-593.	A1: Patientenpopulation
32	Stein, E. A., et al. 2016. Low-density lipoprotein cholesterol response with rosuvastatin in children and adults with homozygous familial hypercholesterolemia as it relates to underlying genetic mutations. <i>Circulation</i> 134.	A7: Publikationstyp
33	Taylan, C., et al. 2020. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. <i>American Journal of Cardiology</i> 136: 38-48.	A1: Patientenpopulation
34	Taylan, C., et al. 2018. Children with homozygous familial hypercholesterolemia (FH) on lipoprotein apheresis—a four year follow-up. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 33: i306.	A7: Publikationstyp
35	Tromp Tycho, R., et al. 2022. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. <i>Lancet (London, England)</i> 399(10326): 719-728.	A1: Patientenpopulation

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT05611528	Daniel Gaudet, Ultragenyx Pharmaceutical Inc and Ecogene 21. 2022. clinicaltrials.gov: Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528	A1: Patientenpopulation
2	NCT04722068	University of Pennsylvania and Regeneron Pharmaceuticals. 2021. clinicaltrials.gov: Regeneron 1331 Kinetics Sub-Study HoFH. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722068	A4: Patientenrelevante Endpunkte
3	NCT02265952	Regeneron Pharmaceuticals. 2014. clinicaltrials.gov: Study of REGN1500 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02265952	A2: Prüfintervention
4	NCT03409744	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. clinicaltrials.gov: Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03409744	A1: Patientenpopulation
5	NCT04233918	Regeneron Pharmaceuticals. 2020. clinicaltrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04233918	A5: Studientyp
6	NCT03399786	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. clinicaltrials.gov: Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399786	A1: Patientenpopulation
EU Clinical Trials			
7	2014-004915-35	Novartis Pharma AG. 2017. EU Clinical Trials: A randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of inhaled QBW276	A1: Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		in patients with cystic fibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004915-35	
8	2006-002102-57	Novartis Pharma Services AG. 2006. EU Clinical Trials: A phase I/II open label, dose escalation trial to explore the safety and efficacy of ICL670 in patients with iron overload resulting from hereditary hemochromatosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002102-57	A1: Patientenpopulation
9	2017-001388-19	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. EU Clinical Trials: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19	A1: Patientenpopulation
10	2016-000411-32	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016. EU Clinical Trials: An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of Regn1500 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32	A2: Prüfintervention
11	2017-003170-13	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. EU Clinical Trials: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patientenpopulation
12	2019-001931-30	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2020. EU Clinical Trials: A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30	A5: Studientyp
WHO ICTRP			
13	NCT05611528	Daniel Gaudet. 2022. WHO ICTRP: Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real Life Setting in Canada. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611528	A1: Patientenpopulation
14	JPRN-jRCT2051220184	Makino Hisashi. 2023. WHO ICTRP: Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety of Evinacumab in Patients Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220184	A1: Patientenpopulation
15	EUCTR2017-001388-19-FR	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19	
16	NCT04722068	University of Pennsylvania. 2021. WHO ICTRP: A Kinetic Study Investigating Lipoprotein Metabolism Before and After the Administration of REGN1500, an ANGPTL3 Inhibitor, in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. A Sub-study for Subjects Enrolled in the R1500-CL-1331 Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722068	A4: Patienten-relevante Endpunkte
17	NCT02265952	Regeneron Pharmaceuticals. 2014. WHO ICTRP: An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of REGN1500 in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952	A2: Prüf-intervention
18	NCT03399786	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399786	A1: Patienten-population
19	NCT03409744	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409744	A1: Patienten-population
20	NCT04233918	Regeneron Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233918	A5: Studientyp
21	EUCTR2016-000411-32-NL	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016. WHO ICTRP: AN OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, PROOF-OF-CONCEPT STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE AND MULTIPLE DOSES OF REGN1500 IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32	A2: Prüf-intervention
22	EUCTR2017-003170-13-FR	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patienten-population
23	EUCTR2017-003170-13-CZ	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the long-term safety and	A1: Patienten-population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	
24	EUCTR2017-003170-13-NL	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patientenpopulation
25	JPRN-jRCT2080224823	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2019. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224823	A1: Patientenpopulation
26	JPRN-jRCT2080224038	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EVINACUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224038	A1: Patientenpopulation
AMIS			
27	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp
28	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Ausgeschlossene nicht randomisierte vergleichende Studien wurden im Rahmen der Suche in Anhang 4-D4 gelistet.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen***Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT05611528	Daniel Gaudet, Ultragenyx Pharmaceutical Inc and Ecogene 21. 2022. clinicaltrials.gov: Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528	A1: Patientenpopulation
2	NCT04722068	University of Pennsylvania and Regeneron Pharmaceuticals. 2021. clinicaltrials.gov: Regeneron 1331 Kinetics Sub-Study HoFH. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722068	A4: Patientenrelevante Endpunkte
3	NCT02265952	Regeneron Pharmaceuticals. 2014. clinicaltrials.gov: Study of REGN1500 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02265952	A2: Prüfintervention
4	NCT03399786	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. clinicaltrials.gov: Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399786	A1: Patientenpopulation
5	NCT03409744	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. clinicaltrials.gov: Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03409744	A1: Patientenpopulation
EU Clinical Trials			
6	2014-004915-35	Novartis Pharma AG. 2017. EU Clinical Trials: A randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of inhaled QBW276 in patients with cystic fibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004915-35	A1: Patientenpopulation
7	2006-002102-57	Novartis Pharma Services AG. 2006. EU Clinical Trials: A phase I/II open label, dose escalation trial to explore the safety and efficacy of ICL670 in patients with iron overload resulting from hereditary hemochromatosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002102-57	A1: Patientenpopulation
8	2017-001388-19	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. EU Clinical Trials: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	2016-000411-32	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016. EU Clinical Trials: An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of Regn1500 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32	A2: Prüf-intervention
10	2017-003170-13	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. EU Clinical Trials: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patientenpopulation
WHO ICTRP			
11	NCT05611528	Daniel Gaudet. 2022. WHO ICTRP: Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real Life Setting in Canada. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611528	A1: Patientenpopulation
12	JPRN-jRCT2051220184	Makino Hisashi. 2023. WHO ICTRP: Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety of Evinacumab in Patients Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220184	A1: Patientenpopulation
13	EUCTR2017-001388-19-FR	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19	A1: Patientenpopulation
14	NCT04722068	University of Pennsylvania. 2021. WHO ICTRP: A Kinetic Study Investigating Lipoprotein Metabolism Before and After the Administration of REGN1500, an ANGPTL3 Inhibitor, in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. A Sub-study for Subjects Enrolled in the R1500-CL-1331 Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722068	A4: Patientenrelevante Endpunkte
15	NCT02265952	Regeneron Pharmaceuticals. 2014. WHO ICTRP: An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of REGN1500 in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952	A2: Prüf-intervention
16	NCT03409744	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409744	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT03399786	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399786	A1: Patientenpopulation
18	EUCTR2016-000411-32-NL	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016. WHO ICTRP: AN OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, PROOF-OF-CONCEPT STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE AND MULTIPLE DOSES OF REGN1500 IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32	A2: Prüfintervention
19	EUCTR2017-003170-13-FR	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patientenpopulation
20	EUCTR2017-003170-13-CZ	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patientenpopulation
21	EUCTR2017-003170-13-NL	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1: Patientenpopulation
22	JPRN-jRCT2080224823	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2019. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224823	A1: Patientenpopulation
23	JPRN-jRCT2080224038	Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EVINACUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224038	A1: Patientenpopulation
AMIS			
24	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp
25	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03933293	Akeso. 2019. clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the PCSK9 Inhibitor AK102 in Patients With HoFH. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03933293	A3: Vergleichstherapie
2	NCT00704535	Organon and Co. 2008. clinicaltrials.gov: Evaluation of the Safety, Tolerability and Efficacy of Ezetimibe on a Select Population of Filipinos With Hypercholesterolemia (Study P04748)(COMPLETED). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00704535	A1: Patientenpopulation
3	NCT03885921	Organon and Co. 2019. clinicaltrials.gov: Safety and Tolerability Study of Ezetimibe (SCH 058235/MK-0653) Plus Atorvastatin or Simvastatin in Homozygous Familial Hypercholesterolemia (P01417/MK-0653-019). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03885921	A1: Patientenpopulation
4	NCT03884452	Organon and Co. 2019. clinicaltrials.gov: Ezetimibe (SCH 58235) Taken With Either Atorvastatin or Simvastatin in Participants With Familial Hypercholesterolemia (MK-0653-018). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03884452	A1: Patientenpopulation
5	NCT05611528	Daniel Gaudet. 2022. clinicaltrials.gov: Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528	A1: Patientenpopulation
6	NCT04272697	Imperial College London. 2020. clinicaltrials.gov: EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04272697	A7: Publikationstyp
7	NCT03510715	Sanofi. 2018. clinicaltrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510715	A3: Vergleichstherapie
EU Clinical Trials			
8	2022-002316-23	S.A. Novartis Farmacéutica. 2023. EU Clinical Trials: An open-label, single arm, multicenter extension study to evaluate long-term safety and tolerability of inclisiran in participants with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia who have completed the adolescent ORION-16 or ORION-13 studies (V-PEDS-OLE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002316-23	A1: Patientenpopulation
AMIS			
9	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp

10	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp
----	---	--	------------------------

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R1500-CL-17100

Studie: R1500-CL-17100

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: A three-part, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of Evinacumab in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia	A
Studienprotokoll: A three-part, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of Evinacumab in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia	B
Statistischer Analyseplan (SAP): A three-part, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of Evinacumab in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren der Phase 1b/3.

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:
A, B, C

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben entspricht Teil A der dreiteiligen offenen Studie der Phase 1b Studie und dient zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD). Die Teile B und C entsprechen der Phase 3 und dienen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit. Nach der offenen Behandlungsphase (16 Wochen) von Teil A (Datum des ersten Besuchs: Juni 2020), traten die Patienten aus diesem Teil in Teil C ein (Datum des ersten Besuchs: Oktober 2020). Teil B begann im März 2021. Somit war Teil A abgeschlossen und Teil C begann für Teil A-Patienten, bevor der erste Patient in Teil B eintrat.

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben gibt es keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

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

ja unklar nein

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

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren der Phase 1b/3. Die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

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

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren der Phase 1b/3. Die Behandler waren hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

Alle im Rahmen der Endpunkterhebung ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet.

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

ja nein

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

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren der Phase 1b/3. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms kann auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: LDL-C-Reduktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Veränderung weiterer Blutlipide**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Blutlipide als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Blutlipide als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Veränderung der Apolipoproteine**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Apolipoproteine (Apo-B) als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Apolipoproteine (Apo-B) als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht erfüllen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Aufgrund der standardisierten und systematischen Erfassung der UE und SUE, der Bestimmung der Immunogenität im Zentrallabor sowie der vollständigen Darstellung aller aufgetretenen UE ist eine ergebnisabhängige Berichterstattung der Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Pooled Safety Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden. Auf Grund des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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: endpunkübergreifend; 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:
