

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Evinacumab (Evkeeza<sup>®</sup>)*

Ultragenyx Germany GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab  
einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer  
Hypercholesterinämie (HoFH)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>18</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>19</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>24</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik .....	85
4.2.1 Fragestellung .....	85
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	92
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	94
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	95
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	95
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	96
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	98
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	99
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	100
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	103
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	103
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	104
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	122
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	124
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	125
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	129
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	132
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	132
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	134
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	136
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	137
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	139
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	186
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	187
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	191
4.3.1.3.2 LDL-C-Reduktion – RCT .....	194
4.3.1.3.3 Veränderung weiterer Blutlipide – RCT.....	240

4.3.1.3.4	Veränderung der Apolipoproteine – RCT.....	297
4.3.1.3.5	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen – RCT .....	346
4.3.1.3.6	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen – RCT .....	356
4.3.1.3.1	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen – RCT .....	367
4.3.1.3.2	Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“(HADS)-Gesamtscore – RCT .....	379
4.3.1.3.3	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	385
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	408
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	444
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	444
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	444
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	444
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	445
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	445
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	445
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	448
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	448
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	448
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	448
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	449
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	450
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	450
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	451
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	451
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	451
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	451
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	452
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....	456
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	457
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	458
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten .....	458
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	459
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	460
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	516
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	517
4.3.2.3.3.1	LDL-C-Reduktion – weitere Untersuchungen .....	521
4.3.2.3.3.2	Veränderung weiterer Blutlipide – weitere Untersuchungen .....	527

4.3.2.3.3.3	Veränderung der Apolipoproteine – weitere Untersuchungen .....	542
4.3.2.3.3.4	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen – weitere Untersuchungen .....	548
4.3.2.3.3.5	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen – weitere Untersuchungen .....	551
4.3.2.3.3.6	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA erfüllen – weitere Untersuchungen .....	557
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen .....	562
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	590
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	596
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	596
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	596
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	602
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	653
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	653
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	653
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	653
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	654
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	654
4.6	Referenzliste.....	656
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>664</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>668</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>671</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>674</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>680</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>704</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche zu Evinacumab (Evkeeza®).....	30
Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	39
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Morbidity), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-9: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-10: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-11 Patientenzahlen der in der ELIPSE-HoFH-Studie für den primären Endpunkt a priori definierten Subgruppen je Merkmal .....	126
Tabelle 4-12: Patientenzahlen der in der R1500-CL-1719-Studie für den primären Endpunkt a priori definierten Subgruppen je Merkmal .....	128
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika, ITT-Population- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika, ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-25: Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IVRS in der Studie ELIPSE-HoFH (ITT-Population).....	164
Tabelle 4-26: Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IVRS in der Studie ELIPSE-HoFH (ITT-Population, unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab).....	166
Tabelle 4-27: Darstellung der Disposition der Studienteilnehmer der Studie ELIPSE-HoFH.....	167
Tabelle 4-28: Begleitende lipidsenkende Therapien (ATC-Klassen und <i>Preferred Terms</i> ) in der Studie ELIPSE-HoFH (Double-blind Safety Analysis Set).....	169
Tabelle 4-29: Begleitmedikation mit Ausnahme von lipidsenkenden Therapien (ATC-Klassen) in der Studie ELIPSE-HoFH (Double-blind Safety Analysis Set).....	171
Tabelle 4-30: Bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie ELIPSE-HoFH (Randomisierte Patienten).....	174
Tabelle 4-31: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ELIPSE-HoFH (Double-blind Safety Analysis Set).....	175
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts LDL-C-Reduktion - RCT .....	194
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LDL-C-Reduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid .....	210
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid .....	214
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid .....	216
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid .....	217
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid .....	219
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid .....	220
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	222
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	226
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	228
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	230
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	232
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	233
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – On-treatment-Analyse der mITT-Population.....	235
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PMM-Analyse aller randomisierter Patienten.....	236
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Veränderung weiterer Blutlipide - RCT.....	240
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung weiterer Blutlipide in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Statistik) .....	245



Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (robustes Regressionsmodell).....	247
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid (deskriptive Statistik).....	261
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid (robustes Regressionsmodell).....	263
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	264
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	266
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	272
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (deskriptive Statistik).....	277
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (robustes Regressionsmodell).....	279
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	280

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	282
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	288
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – On-treatment-Analyse der mITT-Population.....	293
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PMM-Analyse aller randomisierter Patienten .....	294
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Veränderung der Apolipoproteine – RCT.....	297
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Apolipoproteine in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	300
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	304
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	306
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	310
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	314
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	318
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid .....	320
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT	

(OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid.....	324
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	329
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	333
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	335
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	339
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – On-treatment-Analyse der mITT-Population.....	343
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PMM-Analyse aller randomisierter Patienten.....	345
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ - RCT .....	346
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	348
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	349
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	350
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid .....	351
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid .....	352

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	353
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab.....	354
Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ - RCT .....	356
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	358
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	359
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	360
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	361
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid.....	363
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	364
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	365
Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ - RCT .....	367
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	369

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	370
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	371
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco­col und/oder Lomitapid .....	372
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco­col und/oder Lomitapid .....	374
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco­col und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	375
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco­col und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	377
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore – RCT .....	379
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	380
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	381
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco­col und/oder Lomitapid .....	382
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco­col und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab .....	383
Tabelle 4-120: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen .....	385
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	388
Tabelle 4-122: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	389
Tabelle 4-123: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	391

Tabelle 4-124: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	392
Tabelle 4-125: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Tabelle 4-126: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	395
Tabelle 4-127: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	398
Tabelle 4-128: Auftreten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC und PT aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	401
Tabelle 4-129: Auftreten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC und PT aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Tabelle 4-130: Immunogenität durch Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern während RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	406
Tabelle 4-131: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	410
Tabelle 4-132: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELIPSE-HoFH .....	417
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – Prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels .....	425
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline .....	427
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als absolute Veränderung relativ zur Baseline.....	429
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 .....	431
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl zur Woche 24.....	432
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline.....	433
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline .....	437

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen .....	439
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen .....	441
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen .....	442
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen; Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore.....	443
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	445
Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	446
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	446
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	446
Tabelle 4-148: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	447
Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	449
Tabelle 4-150: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	450
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	450
Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	450
Tabelle 4-153: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	452
Tabelle 4-154: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	455
Tabelle 4-155: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	457
Tabelle 4-156: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	458
Tabelle 4-157: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	458
Tabelle 4-158: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	460

Tabelle 4-159: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	462
Tabelle 4-160: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika, Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	465
Tabelle 4-161: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	468
Tabelle 4-162: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika, Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	474
Tabelle 4-163: Darstellung der Disposition der Studienteilnehmer in der Studie R1500-CL-1719 .....	486
Tabelle 4-164: Begleitende lipidsenkende Therapien (ATC-Klassen und <i>Preferred Terms</i> ) in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set).....	490
Tabelle 4-165: Begleitmedikation mit Ausnahme von lipidsenkenden Therapien (ATC-Klassen) in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set).....	495
Tabelle 4-166: Bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set) .....	502
Tabelle 4-167: Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set) .....	504
Tabelle 4-168: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	516
Tabelle 4-169: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	518
Tabelle 4-170: Operationalisierung des Endpunkts LDL-C-Reduktion – weitere Untersuchungen.....	521
Tabelle 4-171: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LDL-C-Reduktion in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	522
Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion - gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	523
Tabelle 4-173: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung weiterer Blutlipide – weitere Untersuchungen.....	527
Tabelle 4-174: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	528
Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	529
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	534



Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	538
Tabelle 4-178: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der Apolipoproteine – weitere Untersuchungen .....	542
Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung von Apo-B- in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	543
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung von Apo-B - gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	544
Tabelle 4-181: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen“ – weitere Untersuchungen .....	548
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	549
Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	550
Tabelle 4-184: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen“ – weitere Untersuchungen .....	551
Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	553
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	554
Tabelle 4-187: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA erfüllen“ – weitere Untersuchungen.....	557
Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	558
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	559
Tabelle 4-190: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen– weitere Untersuchungen.....	562
Tabelle 4-191: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	565
Tabelle 4-192: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	566

Tabelle 4-193: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	569
Tabelle 4-194: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	573
Tabelle 4-195: Auftreten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	580
Tabelle 4-196: Immunogenität (Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern) während weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	588
Tabelle 4-197: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	591
Tabelle 4-198: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	604
Tabelle 4-199: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	607
Tabelle 4-200: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	615
Tabelle 4-201: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	628
Tabelle 4-202: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien bzw. DGfN-Kriterien bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Morbidity), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	638
Tabelle 4-203: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore (Morbidity) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	644
Tabelle 4-204: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	647
Tabelle 4-205: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	653
Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELIPSE-HoFH.....	681
Tabelle 4-207 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELIPSE-HoFH.....	705
Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R1500-CL-1719.....	717

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	456
Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie ELIPSE-HoFH .....	703

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-drug Antibody
Adj. MW	Adjustierter Mittelwert
AESI	Adverse Event of Special Interest
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANGPTL3	Angiotensin-Like Protein
Apo-B	Apolipoprotein-B
Apo-CIII	Apolipoprotein-CIII
Apo-A1	Apolipoprotein-A1
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CE	Continue Evinacumab
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CK	Kreatin-Kinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Creatine phosphokinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTFG	Clinical Trial Facilitation Group
CVD	Cardiovascular Disease
DB	Double-Blind
DB SAF	Double-Blind Safety Analysis Set
DBTP	Double-Blind Treatment Period
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DHA	Docosahexaensäure
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter

EAS	European Atherosclerosis Society
EC	Ethikkommission
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EL	Endotheliale Lipase
ELIPSE	Evinacumab Lipid Studies
EMA	European Medicines Agency
EPA	Eicosapentaensäure
ESC	European Society of Cardiology
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimension
EU	Europäische Union
EUCTR	European Union Clinical Trials Register
e.V.	Eingetragener Verein
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FSH	Follikelstimulierenden Hormons
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCV-RNA-PCR	Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäur-Polymerase-Kettenreaktion
HDL	<i>High-Density-Lipoprotein</i>
HDL-C	<i>High-Density-Lipoprotein-Cholesterin</i>
HeFH	Heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie
HLT	High Level Term
HLGT	High Level Group Term
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase
HoFH	Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie
IAS	International Atherosclerosis Society
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IMDC	Independent Data Monitoring Committee
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenöse
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	Lipoprotein-Apherese
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLR-Gen	<i>Low-Density-Lipoproteinrezeptor-Gen</i>
LDLRAP1	Low-Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1
LLT	Lowest Level Term
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPL	Lipoproteinlipase
LS-MW	Least Squares-Mittelwert
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MAR	Missing at random
MD	Mittlere Differenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
mITT	Modified- Intention To Treat
mg	Milligram
MMHG	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NAb	neutralisierender Antikörper
NACL	Natriumchloridlösung
NCT	National Clinical Trial
NE	New Evinacumab
nmol/l	Nanomol pro Liter
NYHA	New York Heart Association
OL SAF	Open-Label Safety Analysis Set

OLTP	Open-Label Treatment Period
OR	Odds Ratio
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9-Inhibitoren	Proteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9-Inhibitoren
PK	Pharmacokinetic Analysis Set
PMM	Pattern-Mixture-Model
PMM	Predictive Mean Matching
PsycINFO	Psychotherapeuten-Suchmaschine
PT	Preferred Terms
QoL	Quality-of-Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SE	Standard error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STD	Standard deviation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
THERAP.	Therapeutischen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyroid-stimulating hormone
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal

VerfO	Vefahrensordnung
VLDL	Very low-Density-Lipoprotein
WOCBP	Women of childbearing potential
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

#### *Patientenpopulation*

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Evinacumab (Evkeeza<sup>®</sup>) dar. Gemäß Produktinformation wird Evinacumab (Evkeeza<sup>®</sup>) 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), welche das vorliegende Anwendungsgebiet A darstellt. 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). 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 (19).

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist als zVT für die Zielpopulation von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet A (Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 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 und Lipoprotein-Apherese zu bestimmen (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

### ***Studientypen***

Die Phase-3-Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei Patienten mit HoFH ab einem Alter von 12 Jahren. Für die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Double-Blind Treatment Period, DBTP) wurden die Patienten 2:1 randomisiert, um zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie entweder Evinacumab (15 mg/kg i.v. alle 4 Wochen) oder ein Placebo zu erhalten. In der sich daran anschließenden 24-wöchigen offenen Behandlungsphase (Open-Label Treatment Period, OLTP) wurden alle Patienten mit Evinacumab in einer Dosierung von 15 mg/kg behandelt. Insgesamt wurden für die Studie ELIPSE-HoFH 75 HoFH-Patienten gescreent und 65 Patienten randomisiert. 64/65 der eingeschlossenen Patienten (98,5 %) schlossen die

24-wöchige DBTP ab. Die anschließende OLTP bis Woche 48 nach Studienbeginn schlossen 62/64 der in diesem Studienabschnitt behandelten Patienten (96,9 %) ab.

Die Phase-3-Studie R1500-CL-1719 ist eine offene Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab 12 Jahren. Die im Dossier zusätzlich gezeigte Open-Label Langzeitstudie mit Patienten aus zwei früheren klinischen Studien mit Evinacumab, in erster Linie aus der ELIPSE-HoFH-Studie (R1500-CL-1629, n = 61) sowie der kleineren Proof-of-Concept-Studie R1500-CL-1331 (n = 9), und mit Evinacumab-naiven Patienten (n = 46) ermöglicht es, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Evinacumab von bis zu 120 Wochen darzulegen und damit die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zu demonstrieren.

### ***Endpunkte***

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet A 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
  - Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels
  - Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (in R1500-CL-1719 nur  $\geq 50\%$  Reduktion)
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl (nur in ELIPSE-HoFH)
- Veränderung weiterer Blutlipide
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels
  - Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels
  - Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
  - Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)

- Veränderung der Apolipoproteine
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses (nur in ELIPSE-HoFH)
- Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 160 mg/dl in der Primärprävention bzw. Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 120-130 mg/dl in der Sekundärprävention)
- Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl in der Primärprävention bzw. Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl in der Sekundärprävention)
- Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl in der Primärprävention bzw. Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl in der Sekundärprävention)
- Veränderung im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Gesamtscore (nur ELIPSE-HoFH)

#### *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  $\geq 10$  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

### **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 ELIPSE-HoFH sowie der Open-Label Extension-Studie R1500-CL-1719 dargestellt. Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der genannten klinischen Studien 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	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 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"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	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 randomisierten kontrollierten Studie ELIPSE-HoFH wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F bewertet. Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der 24-wöchigen DBTP der randomisierten kontrollierten Studie ELIPSE-HoFH wurden die in der Verfo des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von

RCT berücksichtigt (21). Es wurde zunächst das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes ebenfalls als „niedrig“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes insgesamt als „niedrig“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Nach Ende der DBTP zu Woche 24 folgte die einarmige 24-wöchige OLTP. Da für diesen Studienabschnitt alle behandelten Patienten unverblindet Evinacumab erhielten, ist für diesen Studienabschnitt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen. Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich ebenfalls um eine einarmige Open-Label-Studie, sodass auch hier von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen ist. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte wie die Einhaltung des ITT-Prinzips, die Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte bewertet.

### ***Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien***

Die Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Open-Label Extension-Studie R1500-CL-1719 erfolgte nach dem TREND-Statement.



**Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
<b>Mortalität</b>	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	X <sup>2</sup>	-
	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Laborparametrisch ermittelter LDL-C-Plasmaspiegel	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel $> 160$ mg/dl (Primärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel $> 120-130$ mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
	Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X <sup>2</sup>	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		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 <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen.</li> </ul>	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
X: Endpunkt wurde erhoben; X <sup>1</sup> : primärer Endpunkt; X <sup>2</sup> : sekundärer Endpunkt; X <sup>S</sup> : Sicherheitsendpunkt; X <sup>P</sup> : post-hoc Endpunkt				

In Tabelle 4-2 ist eine Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus der RCT ELIPSE-HoFH sowie der Studie R1500-CL-1719 mit Evinacumab dargestellt. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Evinacumab werden demnach folgende patientenrelevante Endpunkte aus der RCT ELIPSE-HoFH herangezogen:

#### *Mortalität*

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.

#### *Morbidität*

- LDL-C-Reduktion;
- Veränderung weiterer Blutlipide;
- Veränderung der Apolipoproteine;
- Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese (LA) erfüllen;
- Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer LA erfüllen;
- Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore.

#### *Sicherheit*

- Unerwünschte Ereignisse (UE),
- Immunogenität (Bildung von Anti-Drug-Antikörpern).

#### *Sensitivitätsanalysen*

Für die ELIPSE-HoFH-Studie war eine On-treatment-Analyse und eine PMM-Analyse als Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Endpunkte a priori vorgesehen:

- LDL-C-Reduktion: Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels;
- Veränderung der Apolipoproteine: Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels;
- Veränderung weiterer Blutlipide: Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels, prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels.

Für den Endpunkt „Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels“ war a priori ebenfalls eine On-treatment-Analyse geplant. Alle Sensitivitätsanalysen wurden für die Daten der ITT-Population durchgeführt.

Um zusätzlich die Robustheit der Ergebnisse der für die ITT-Population durchgeführten Wirksamkeitsanalysen zu überprüfen sowie deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu erhöhen, wurden die jeweiligen endpunktspezifischen Analysemethoden post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit einer begleitenden Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet. Patienten mit ProbucoL-Therapie wurden dabei ausgeschlossen, da der Wirkstoff nur in Japan bei HoFH-Patienten zur Anwendung kommt (22). Patienten mit Lomitapid-Behandlung wurden ausgeschlossen, da Lomitapid nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist und somit nur in Einzelfällen bei HoFH-Patienten zur Anwendung kommt (13). Da es keinen Beleg für einen Wirksamkeitsunterschied der PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab bei HoFH-Patienten gibt, jedoch aus juristischen Gründen in Deutschland nur Evolocumab bei der Behandlung von HoFH-Patienten zum Einsatz kommt, wurde außerdem eine Analyse unter zusätzlichem Ausschluss aller Patienten mit Alirocumab-Behandlung durchgeführt (23-25). Die in diese Analysen einbezogenen Patienten erhielten somit eine in Deutschland verfügbare und angewandte maximal tolerierte lipidsenkende Therapie.

Für die Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### ***Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren***

#### *ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629)*

Für den primären Endpunkt der Studie ELIPSE-HoFH „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ wurden a priori geplante Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich);
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre);
- Krankheitsschwere (Apheresestatus zur Randomisierung: Ja, Apheresestatus zur Randomisierung: Nein);
- Region (Japan, Rest der Welt);
- Ethnie (Weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, nicht spezifiziert, sonstige);
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, nicht spezifiziert);
- Baseline LDL-C-Spiegel (< 130 mg/dl LDL-C, ≥ 130 mg/dl LDL-C);
- HoFH-Genotyp (Homozygot, compound-heterozygot, heterozygot, andere);
- Rezeptor-negative Mutation in beiden *LDLR*-Allelen (ja, nein);
- Rezeptor-negative Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen (ja, nein);
- null/null-Mutation in beiden *LDLR*-Allelen (ja, nein);
- null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen (ja, nein).

In diesem Dossier werden jedoch nur die Ergebnisse der a priori geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht dargestellt, da hier die Patientenzahlen ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen. Dies traf auf keine andere a priori geplante Subgruppenanalyse zu. Für alle anderen im Dossier dargestellten Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen nach Geschlecht post-hoc durchgeführt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels a priori geplanten und für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen dargestellt. HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp verfügen lediglich über einen nahezu funktionslosen LDL-R. Damit kommt es bei diesen Patienten zumeist zu einem besonders schweren Krankheitsverlauf. Da alle verfügbaren lipidsenkenden Pharmakotherapien, die bei der HoFH zur Anwendung kommen, über eine erhöhte LDL-C-Entfernung aus dem Blut über den LDL-R wirken, bleiben diese Therapien für HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp zudem regelhaft wirkungslos. Um zu demonstrieren, dass Evinacumab auch bei diesen Patienten den LDL-C-Plasmaspiegel effektiv senken kann und somit einen besonders hohen medizinischen Bedarf in dieser Indikation deckt, werden diese Subgruppenanalysen explizit dargestellt.

#### *R1500-CL-1719*

Für den Endpunkt der Studie R1500-CL-1719 „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ wurden a priori geplante Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich);
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre);
- Jugendliche (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre);
- Apherese-Status zur Baseline (Ja, Nein);
- Region (Japan, Rest der Welt);
- Ethnie (Weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, nicht spezifiziert, sonstige);
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, nicht spezifiziert);
- Baseline LDL-C-Spiegel (< 130 mg/dl LDL-C, ≥ 130 mg/dl LDL-C);
- HoFH-Genotyp (Homozygot, compound-heterozygot, heterozygot, andere);
- Rezeptor-negative Mutation in beiden *LDLR*-Allelen (ja, nein);
- Rezeptor-negative Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen (ja, nein);
- null/null-Mutation in beiden *LDLR*-Allelen (ja, nein);
- null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen (ja, nein).

Für die Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurde aufgrund des fehlenden Vergleichsarms auf die Durchführung von statistischen Interaktionstests und die detaillierte Darstellung im Dossier verzichtet. Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen, die für Merkmale mit jeweils mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe durchgeführt wurden, sind in Anhang 4-G zu finden. Da die Patienten der Studie R1500-CL-1719 überwiegend aus der

pivotalen RCT-Studie ELIPSE-HoFH stammten, in der hinsichtlich der Subgruppenmerkmale keine signifikanten Effekte zu beobachten waren, ist nicht zu erwarten, dass in der Studie R1500-CL-1719 eine bedeutende Effektmodifikation beobachtbar wäre.

***Meta-Analysen und Indirekte Vergleiche***

Eine Meta-Analyse oder indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

**Ergebnisse zu Morbidität**

**LDL-C-Reduktion**

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -134,7 (12,4)	n = 19 LS-MW (SEM) = -2,6 (17,6)	MD (SEM) = -132,1 (21,5) 95 %-KI [-175,3; -88,9] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,2 95 %-KI [-1,8; -0,7]	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -153,2 (16,0)	n = 17 LS-MW (SEM) = 5,4 (21,5)	MD (SEM) = -158,6 (27,6) 95 %-KI [-214,6; -102,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,0; -0,7]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -152,3 (19,5)	n = 11 LS-MW (SEM) = 11,8 (26,3)	MD (SEM) = -164,2 (34,4) 95 %-KI [-234,9; -93,4] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,2; -0,5]	
<b>Prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				



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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -47,1 (4,6)	n = 19 LS-MW (SEM) = 1,9 (6,5)	MD (SEM) = -49,0 (8,0) 95 %-KI [-65,0; -33,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,2; -1,0]	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -47,8 (5,5)	n = 17 LS-MW (SEM) = 7,4 (7,4)	MD (SEM) = 55,2 (9,6) 95 %-KI [-74,4; -35,9] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,4; -1,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -55,4 (5,9)	n = 11 LS-MW (SEM) = 11,0 (7,9)	MD (SEM) = -50,8 (7,7) 95 %-KI [-66,6; -35,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,5; -1,5]	
<b>Anteil an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 (%)</b>				
ITT-Population	n = 43 83,7	n = 22 18,2	OR = 25,2 95 %-KI [5,7; 110,5] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 83,9	n = 18 16,7	OR = 30,8 95 %-KI [5,3; 178,8] p-Wert = 0,0001	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 84,2	n = 11 18,2	OR = 29,4 95 %-KI [3,2; 267,9] p-Wert = 0,0027	
<b>Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 (%)</b>				
ITT-Population	n= 43 55,8	n= 22 4,5	OR = 24,2 95 %-KI [3,0; 195,6] p-Wert = 0,0028	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 58,1	n = 18 0	OR = 67,0 95 %-KI [2,2; 2004,9] p-Wert < 0,0001	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 68,4	n = 11 0	OR = 63,7 95 %-KI [2,1; 1941,8] p-Wert = 0,0001	
<b>Anteil an Patienten mit LDL-C &lt; 100 mg/dl zur Woche 24 (%)</b>				
ITT-Population	n = 43 46,5	n = 22 22,7	OR = 5,7 95 %-KI [1,3; 24,9] p-Wert = 0,0203	Beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 41,9	n = 18 22,2	OR = 6,3 95 %-KI [1,1; 35,5] p-Wert = 0,0363	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 47,4	n = 11 18,2	OR = 21,4 95 %-KI [0,9; 532,6] p-Wert = 0,0617	
<b>Anteil an Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl zur Woche 24 (%)</b>				

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 43 27,9	n = 22 4,5	OR = 20,9 95 %-KI [1,6; 276,8] p-Wert = 0,0209	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 29,0	n = 18 5,6	OR = 24,3 95 %-KI [1,7; 358,2] p-Wert = 0,0201	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 31,6	n = 11 9,1	OR = 57,7 95 %-KI [0,3; 11300,7] p-Wert = 0,1320	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid</p> <p>b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</p> <p>c: Ein Hedges' <math>g &lt; 0</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>d: Ein <math>OR &gt; 1</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

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 Behandlungsunterschied zwischen der Evinacumab-- und der Placebo-Gruppe anhand von Responderanalysen bezogen auf den Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 und bezogen auf den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 ermittelt (Tabelle 4-3).

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).

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz der Veränderung von -132,1 mg/dl (SEM = 21,5; 95 %-KI [-175,3; -88,9]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Der große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab wurde mit Hedges' g von -1,2 (95 %-KI [-1,8; -0,7]) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -49,0 % (SEM = 8,0; 95 %-KI [-65,0; -33,1]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]), was einem großen Behandlungseffekt entspricht.

Eine signifikante Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27). Somit kann das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie signifikant stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. Probuco und/oder Lomitapid und/oder

Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, waren konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-3).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels von -127,5 mg/dl (SEM = 7,3) bzw. -42,6 % (SEM = 5,1), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,8367$  bzw.  $p = 0,4986$ ). Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zusätzlich. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels von -123,3 mg/dl (SD = 157,87; Median = -106,5) bzw. -22,18 % (SD = 85,116; Median = -50,67) erreicht.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

*Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 (%)*

In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 83,7 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 18,2 % der Patienten zutraf (OR = 25,2, 95 %-KI [5,7; 110,5],  $p < 0,0001$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 55,8 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % erreichten Patienten somit im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten die maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien allein erhielten (OR = 24,2, 95 %-KI [3,0; 195,6],  $p = 0,0028$ ). Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoI und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) waren auch hier konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-3).

Diese hohe Wirksamkeit blieb auch über einen Zeitraum von 48 Wochen während der OLTP erhalten. Es zeigte sich, dass der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 48 bei 80,6 % lag, womit kein signifikanter Unterschied zu Woche 24 vorlag ( $p = 1,000$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 48 lag bei 53,2 %. Auch bei dieser Analyse lag kein signifikanter Unterschied zu Woche 24 vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit

Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten.

*Anteil an Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl zur Woche 24 (%)*

In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 46,5 %, während das in der Placebo-Gruppe auf 22,7 % zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 5,7, 95 %-KI [1,3; 24,9],  $p = 0,0203$ ). Ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Somit konnte in der Evinacumab-Gruppe bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als bei Patienten, die eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein erhielten.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Analyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl in Woche 24. Dieser lag in der Evinacumab-Gruppe bei 27,9 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab-Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 20,9, 95 %-KI [1,6; 276,8],  $p = 0,0209$ ). Ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Damit konnte durch eine Behandlung mit Evinacumab auch bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-3).

In der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl zur Woche 48 28,6 %, womit kein signifikanter Unterschied zwischen Woche 24 und Woche 48 vorlag ( $p = 0,4531$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 70 mg/dl zur Woche 48 lag bei 25,0 %. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen Woche 24 und Woche 48 vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab

gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten. Für den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von  $< 70$  mg/dl lässt sich hingegen ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten.

**Veränderung weiterer Blutlipide**

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline (nmol/l)</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -12,18 (4,24)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -11,15 (5,22)	MD (SEM) = -1,03 (5,62) 95 %-KI [-12,29; 10,23] p-Wert = 0,8552  Hedges' g = 0,0 95 %-KI [-0,6; 0,5]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -21,93 (8,14)	n = 17 Adj. MW (SEM) = -14,47 (7,16)	MD (SEM) = -7,46 (7,15) 95 %-KI [-21,89; 6,97] p-Wert = 0,3026  Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,8; 0,4]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -11,72 (10,64)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -17,83 (9,11)	MD (SEM) = 6,11 (11,23) 95 %-KI [-17,12; 29,34] p-Wert = 0,5912  Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-1,0; 0,6]	
<b>Prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -5,5 (4,0)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -3,6 (5,8)	MD (SEM) = -1,9 (7,1) 95 %-KI [-15,7; 12,0] p-Wert = 0,7906	Kein Zusatznutzen



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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,7; 0,4]	
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -13,96 (9,51)	n = 17 Adj. MW (SEM) = -5,02 (8,36)	MD (SEM) = -8,95 (8,35) 95 %-KI [-25,81, 7,91] p-Wert = 0,2900  Hedges' g = -0,4 95 %-KI [-1,0; 0,2]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -3,4 (9,81)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -7,44 (8,41)	MD (SEM) = 4,04 (10,36) 95 %-KI [-17,39, 25,46] p-Wert = 0,7000  Hedges' g = 0,0 95 %-KI [-0,8; 0,7]	
<b>Absolute Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -148,0 (12,3)	n = 22 LS-MW (SEM) = -0,4 (17,4)	MD (SEM) = -147,5 (21,3) 95 %-KI [-190,3; -104,8] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,0; -0,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -167,6 (15,8)	n = 18 LS-MW (SEM) = 8,2 (21,2)	MD (SEM) = -175,8 (27,3) 95 %-KI [-231,2; -120,4] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			95 %-KI [-2,2; -0,9]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -165,0 (19,3)	n = 11 LS-MW (SEM) = 11,3 (25,9)	MD (SEM) = -176,3 (33,9) 95 %-KI [-246,1; -106,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,5; -0,7]	
<b>Prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -49,7 (3,8)	n = 22 LS-MW (SEM) = 2,0 (5,4)	MD (SEM) = -51,7 (6,6) 95 %-KI [-64,8; -38,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,8; -1,5]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -51,1 (4,3)	n = 18 LS-MW (SEM) = 7,3 (5,9)	MD (SEM) = -58,5 (7,5) 95 %-KI [-73,6; -43,3] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,2 95 %-KI [-3,0; -1,5]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -56,4 (4,9)	n = 11 LS-MW (SEM) = 6,7 (6,6)	MD (SEM) = -63,1 (8,6) 95 %-KI [-80,8; -45,4] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,6 95 %-KI [-3,9; -1,8]	
<b>Absolute Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -161,6 (12,2)	n = 22 LS-MW (SEM) = -0,4 (17,2)	MD (SEM) = -161,2 (21,1) 95 %-KI [-203,6; -118,9] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,5 95 %-KI [-3,2; -1,8]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -181,6 (15,4)	n = 18 LS-MW (SEM) = 8,2 (20,7)	MD (SEM) = -189,7 (26,7) 95 %-KI [-243,8; -135,7] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,4; -1,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -179,6 (18,8)	n = 11 LS-MW (SEM) = 12,0 (25,2)	MD (SEM) = -191,6 (33,0) 95 %-KI [-259,6; -123,6] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,7; -0,9]	
<b>Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -47,4 (3,0)	n = 22 LS-MW (SEM) = 1,0 (4,2)	MD (SEM) = -48,4 (5,1) 95 %-KI [-58,7; -38,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,1; -0,9]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -49,3 (3,2)	n = 18 LS-MW (SEM) =	MD (SEM) = -55,0 (5,6) 95 %-KI [-66,4; -43,6]	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
		5,8 (4,4)	p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,8 95 %-KI [-3,7; -2,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -52,1 (4,1)	n = 11 LS-MW (SEM) = 4,9 (5,5)	MD (SEM) = -57,0 (7,2) 95 %-KI [-71,9; -42,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,9 95 %-KI [-4,2; -2,0]	
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -74,62 (3,51)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -39,35 (4,36)	MD (SEM) = -35,27 (4,69) 95 %-KI [-44,67; -25,87] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -0,5 95 %-KI [-1,1; 0,0]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -84,44 (15,99)	n = 18 Adj. MW (SEM) = -36,65 (15,42)	MD (SEM) = -47,79 (6,09) 95 %-KI [-60,08; -35,50] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -0,4 95 %-KI [-1,1; 0,2]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -88,06 (10,83)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -54,81 (10,21)	MD (SEM) = -33,25 (10,01) 95 %-KI [-53,98; -12,52] p-Wert = 0,0030	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,9; 0,6]	
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -74,62 (3,51)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -39,35 (4,36)	MD (SEM) = -50,4 (7,7) 95 %-KI [-65,6; -35,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,6; -1,3]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -49,97 (7,65)	n = 18 Adj. MW (SEM) = -3,59 (6,81)	MD (SEM) = -46,38 (6,24) 95 %-KI [-58,97; -33,78] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,6; -1,1]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -48,03 (9,44)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -3,68 (8,31)	MD (SEM) = -44,36 (9,35) 95 %-KI [-63,70; -25,01] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,5; -0,7]	
<b>Absolute Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -13,0 (8,31)	n = 20 MW (SD) = -0,3 (9,65)	MD (SEM) = -12,7 (2,5) 95 %-KI [-17,59; -7,81] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			95 %-KI [-2,2; -1,0]	
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -14,8 (8,2)	n = 17 MW (SD) = 2,2 (8,7)	MD (SEM) = -17,0 (2,57) 95 %-KI [-22,04; -11,96] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,8; -1,3]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -15,6 (7,4)	n = 11 MW (SD) = 2,5 (10)	MD (SEM) = -18,1 (3,46) 95 %-KI [-24,88; -11,32] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,1 95 %-KI [-3,2; -1,3]	
<b>Prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -29,60 (13,54)	n = 20 MW (SD) = 0,77 (25,13)	MD (SEM) = -30,37 (5,98) 95 %-KI [-42,09; -18,65] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,5; -1,3]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -31,7 (11,8)	n = 17 MW (SD) = 5,7 (25)	MD (SEM) = -37,4 (6,42) 95 %-KI [-49,99; -24,81] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,1 95 %-KI [-2,9; -1,4]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19	n = 11	MD (SEM) = -40,5 (8,74)	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
	MW (SD) = -32,5 (8,8)	MW (SD) = 8 (28,2)	95 %-KI [-57,63; -23,37] p-Wert = 0,0007  Hedges' g = -2,2 95 %-KI [-3,3; -1,3]	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid                      b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab                      c: Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und HDL-C relativ zur Baseline gemessen (Tabelle 4-4). Neben traditionellen Prädiktoren für ein CVD-Risiko wie bspw. familiäre CVD-Anamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, zählen über das LDL-C hinaus Blutparameter wie Lp(a) und TG zu den weiteren wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (28). Die aufgeführten Blutlipide stehen im Falle von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a) und TG direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit erhöhten LDL-C-Werten potenziert sich das Risiko zusätzlich. Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population bestand mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von -1,03 nmol/l (SEM = 5,62; 95 %-KI [-12,29; 10,23]) zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p = 0,8552$ ). In der Evinacumab-Gruppe konnte eine prozentuale Veränderung von -5,5 % (SEM = 4,0) und in der Placebo-Gruppe von -3,6 % (SEM = 5,8) festgestellt werden. Damit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz von -1,9 % (SEM = 7,1; 95 %-KI [-15,7; -12,0]), womit auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,7906$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probucof und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten (Tabelle 4-4).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline kein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population ergab sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -147,5 mg/dl (SEM = 21,3; 95 %-KI [-190,3; -104,8]) eine statistisch signifikante größere absolute Verringerung des Non-HDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dieser große Effekt der Behandlung mit Evinacumab konnte mit einem Hedges' g von -1,3 (95 %-KI [-2,0; -0,8]) bestätigt werden. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -51,7 % (SEM = 6,6; 95 %-KI [-64,8; 38,5]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g



betrug dabei -2,0 (95 %-KI [-2,8; -1,5]) und zeigt einen großen Effekt der Evinacumab-Behandlung an.

Da der Non-HDL-C-Plasmaspiegel als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten gilt, ist eine signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (29). Dies unterstreicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Dies zeigten auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probucof und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (ITT-Population II) (Tabelle 4-4).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels von -139,4 mg/dl (SEM = 7,4) bzw. -45,5 % (SEM = 4,0), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,7505$  bzw.  $p = 0,4365$ ). Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels von -133,5 mg/dl (SD = 163,88; Median = -111,5) bzw. -26,59 % (SD = 75,420; Median = -51,47) erreicht.

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von Non-HDL-C kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline daher ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -161,2 mg/dl (SEM = 21,1; 95 %-KI [-203,6; -118,9]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dies wurde mit einem Hedges' g von -2,5 (95 %-KI [-3,2; -1,8]) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug -48,4 % (SEM = 5,1; 95 %-KI [-58,7; -38,1]). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Auch hier wurde der große Effekt mit einem Hedges' g von -1,5 (95 %-KI [-2,1; -0,9]) gezeigt. Die Ergebnisse der ITT-Population konnten im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten

lipidsenkenden Therapie Probucool und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, bestätigt werden (Tabelle 4-4).

Im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH konnte diese Wirksamkeit gleichermaßen bestätigt werden. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Gesamtcholesterinwertes von -153,9 mg/dl (SEM = 7,5) bzw. -44,6 % (SEM = 2,8), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,8632$  bzw.  $p = 0,6373$ ). Auch die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Gesamtcholesterinwertes von -142,0 mg/dl (SD = 166,95; Median = -124,0) bzw. -29,27 % (SD = 60,912; Median = -50,28) erreicht.

Das Gesamtcholesterin ist ein Indikator für die Gesamtmenge des Cholesterins, das in den Lipoproteinen (LDL, HDL, VLDL) enthalten ist und im Blutkreislauf zirkuliert. Ein hoher Gesamtcholesterinspiegel ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (30).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung des Gesamtcholesterins kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline daher ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Nach 24 Wochen zeigte sich für die ITT-Population im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -35,27 mg/dl (SEM = 4,69; 95 %-KI [-44,67; -25,87]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug dabei -0,5 (95 %-KI [-1,1; 0,0]) und zeigt einen großen Effekt an. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug -50,4 % (SEM = 7,7; 95 %-KI [-65,6; -35,2]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Der große Effekt der Behandlung mit Evinacumab wurde mit Hedges' g von -1,8 (95 %-KI [-2,6; -1,3]) bestätigt.

Somit kann neben LDL-C mit dem Nüchtern-Triglycerid-Wert ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei HoFH-Patienten (31) unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Eine Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes ist zusätzlich im Zusammenhang mit reduzierten LDL-C- und HDL-C-Plasmaspiegeln ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-

Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). In den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (ITT-Population II), wurden die Ergebnisse der ITT-Population bestätigt (Tabelle 4-4).

Die OLTP-Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH bestätigen die Wirksamkeit von Evinacumab. Nach 48 Wochen zeigte sich eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes von -74,2 mg/dl (SEM = 2,5) bzw. -51,9 % (SEM = 2,9), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,5129$  bzw.  $p = 0,2140$ ). Auch die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes von -48,6 mg/dl (SD = 49,41; Median = -35,5) bzw. -38,92 % (SD = 40,269; Median = -52,00) erreicht.

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung der Nüchtern-Triglyceride kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes daher ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz von -12,7 mg/dl (SEM = 2,5; 95 %-KI [-17,59; -7,81]) zwischen den Behandlungsgruppen. Somit wird HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug dabei -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]) und zeigt somit einen großen Effekt an. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen lag bei -30,37 % (SEM = 5,98; 95 %-KI [-42,09; -18,65]). Auch hier zeigte sich, dass HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt wird als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Anhand eines Hedges' g von -1,8 (95 %-KI [-2,5; -1,3]) zeigte sich ein großer Effekt. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (ITT-Population II), waren hierbei konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-4).

In der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH zeigten sich ähnlich Ergebnisse hinsichtlich der Senkung von HDL-C unter Evinacumab-Behandlung. Nach 48 Wochen zeigte sich eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des HDL-C-Wertes von -14,2 mg/dl (SEM = 7,9)

bzw. -32 % (SEM = 13), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Senkung des HDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,3600$  bzw.  $p = 0,1234$ ).

Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Vielmehr sind reduzierte Spiegel von LDL-C, HDL-C und TG ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als eindeutig belegt, sodass eine Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels keinen unerwünschten Effekt darstellt (33, 34).

Da HDL-C nicht kausal im Zusammenhang mit der Genese von kardiovaskulären Ereignissen steht, kann von einer Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels auch nicht unmittelbar auf einen Nutzen für den Patienten geschlossen werden (33). In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline daher kein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

**Veränderung der Apolipoproteine**

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von Apo-B zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -74,4 (6,3)	n = 19 LS-MW (SEM) = -8,0 (9,1)	MD (SEM) = -66,4 (11,1) 95 %-KI [-88,6; -44,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-1,9; -0,8]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -84,3 (8,0)	n = 17 LS-MW (SEM) = -3,0 (11,0)	MD (SEM) = -81,2 (14,0) 95 %-KI [-109,5; -53,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,3; -0,9]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -82,2 (10,5)	n = 11 LS-MW (SEM) = 8,9 (14,1)	MD (SEM) = -91,1 (18,5) 95 %-KI [-129,1; -53,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,6; -0,8]	
<b>Prozentuale Veränderung von Apo-B zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -41,4 (3,3)	n = 19 LS-MW (SEM) = -4,5 (4,8)	MD (SEM) = -36,9 (5,9) 95 %-KI [-48,6; -25,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,4; -1,1]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -42,7 (3,8)	n = 17 LS-MW (SEM) = 1,1 (5,3)	MD (SEM) = -43,8 (6,7) 95 %-KI [-57,3; -30,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,9 95 %-KI [-2,7; -1,3]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -46,3 (4,3)	n = 11 LS-MW (SEM) = 4,5 (5,9)	MD (SEM) = -50,8 (7,7) 95 %-KI [-66,6; -35,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,5; -1,5]	
<b>Absolute Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 36 MW (SD) = -7,79 (3,41)	n = 19 MW (SD) = 0,49 (3,16)	MD (SEM) = -8,1 (0,14) 95 %-KI [-8,38; -7,82] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,5 95 %-KI [-3,3; -1,8]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -8,4 (0,5)	n = 18 LS-MW (SEM) = 0,9 (0,7)	MD (SEM) = -9,3 (0,8) 95 %-KI [-11,0; -7,6] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -3,0 95 %-KI [-4,1; -2,3]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -8,4 (0,6)	n = 11 LS-MW (SEM) = 0,3 (0,8)	MD (SEM) = -8,7 (1,1) 95 %-KI [-10,9; -6,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,8 95 %-KI [-4,3; -1,9]	
<b>Prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 36 LS-MW (SEM) = -84,1 (3,9)	n = 19 LS-MW (SEM) = 5,8 (5,5)	MD (SEM) = -90,0 (6,7) 95 %-KI [-103,5; -76,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -3,7 95 %-KI [-4,8; -2,9]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -85,7 (4,4)	n = 18 LS-MW (SEM) = 17,2 (5,9)	MD (SEM) = -103,0 (7,5) 95 %-KI [-118,2; -87,8] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -4,3 95 %-KI [-5,7; -3,4]	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -87,0 (5,3)	n = 11 LS-MW (SEM) = 8,3 (7,0)	MD (SEM) = -95,3 (9,2) 95 %-KI [-114,4; -76,3] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -4,3 95 %-KI [-6,2; -3,2]	
<b>Absolute Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -39,8 (21,16)	n = 20 MW (SD) = -4,2 (19,53)	MD (SEM) = -35,6 (5,41) 95 %-KI [-46,2; -25,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,4; -1,1]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -43,3 (19,4)	n = 17 MW (SD) = 2,5 (18,8)	MD (SEM) = -45,8 (5,74) 95 %-KI [-57,05; -34,55] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,2; -1,7]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -43,2 (18,2)	n = 11 MW (SD) = 1,4 (19,6)	MD (SEM) = -44,6 (7,24) 95 %-KI [-58,78; -30,42] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,5; -1,5]	
<b>Prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				



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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -31,30 (13,94)	n = 20 MW (SD) = -1,69 (16,49)	MD (SEM) = -29,61 (4,24) 95 %-KI [-37,93; -21,29] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,7; -1,4]	mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -32,5 (11,1)	n = 17 MW (SD) = 3,3 (15,8)	MD (SEM) = -35,8 (4,32) 95 %-KI [-44,27; -27,33] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,7 95 %-KI [-3,7; -2,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -32,1 (10,2)	n = 11 MW (SD) = 3,4 (16,7)	MD (SEM) = -35,5 (5,55) 95 %-KI [-46,38; -24,62] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,7 95 %-KI [-4,0; -1,8]	
<b>Absolute Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -0,22 (0,61)	n = 20 MW (SD) = -0,03 (0,40)	MD (SEM) = -0,189 (0,13) 95 %-KI [-0,44; 0,06] p-Wert = 0,1458  Hedges' g = -0,3 95 %-KI [-0,9; 0,2]	Kein Zusatznutzen

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -0,3 (0,6)	n = 17 MW (SD) = 0 (0,4)	MD (SEM) = -0,3 (0,14) 95 %-KI [-0,58; -0,02] p-Wert = 0,0444  Hedges' g = -0,5 95 %-KI [-1,1; 0,1]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -0,2 (0,4)	n = 11 MW (SD) = 0 (0,5)	MD (SEM) = -0,2 (0,18) 95 %-KI [-0,55; 0,15] p-Wert = 0,2725  Hedges' g = -0,4 95 %-KI [-1,2; 0,4]	
<b>Prozentuale Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -10,26 (38,93)	n = 20 MW (SD) = -1,80 (23,64)	MD (SEM) = -8,46 (7,9) 95 %-KI [-23,94; 7,02] p-Wert = 0,2887  Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,8; 0,3]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -11,2 (40,0)	n = 17 MW (SD) = -1,8 (19,6)	MD (SEM) = -9,4 (8,61) 95 %-KI [-26,28; 7,48] p-Wert = 0,2809  Hedges' g = -0,3 95 %-KI [-0,9; 0,3]	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -16,2 (26,6)	n = 11 MW (SD) = -1,5 (22,0)	MD (SEM) = -14,7 (9,01) 95 %-KI [-32,37; 2,97] p-Wert = 0,1158  Hedges' g = -0,6 95 %-KI [-1,4; 0,2]	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid</p> <p>b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</p> <p>c: Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von ApoB-/Apo-A1 relativ zur Baseline gemessen (Tabelle 4-5). Apolipoproteine sind aufgrund ihrer strukturegebenden Funktion in Lipoproteinen wesentlich an der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen beteiligt (35-37). So fungiert Apo-B als strukturegebendes Apolipoprotein der LDL-Partikel. Die signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels entspricht für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Apo-CIII ist strukturegebend in HDL-, VLDL- und LDL-Partikeln und Apo-A1 in Non-HDL-C-Partikeln, sodass auch hier eine signifikante Reduktion des entsprechenden Apolipoprotein-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos für HoFH-Patienten assoziiert ist (36, 37). Dies verdeutlicht, dass eine signifikante Reduktion der aufgeführten Apolipoprotein-Werte maßgeblich mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos von HoFH-Patienten assoziiert und damit für die Betroffenen direkt von Bedeutung ist.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung von -66,4 mg/dl (SEM = 11,1; 95 %-KI [-88,6; -44,2]) eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des Apo-B-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dieser große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab wurde mit einem Hedges' g von -1,3 (95 %-KI [-1,9; -0,8]) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -36,9 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-48,6; -25,2]). Hier zeigte sich somit ebenfalls die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Ein Hedges' g von -1,7 (95 %-KI [-2,4; -1,1]) zeigte den großen Effekt auch für die prozentuale Veränderung von Apo B. Hinsichtlich der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, konnten die Ergebnisse der ITT-Population bestätigt werden (Tabelle 4-5).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo B-Wertes von -69,3 mg/dl (SEM = 4,5) bzw. -36,9 % (SEM = 3,6), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,4855$  bzw.  $p = 0,2376$ ). Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab ebenfalls. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo B-Wertes von -68,0 mg/dl (SD = 87,86; Median = -55,0) bzw. -21,02 % (SD = 66,344; Median = -41,67) erreicht.

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von Apo B kein primäres Ziel der Therapie der HoFH: In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute

und prozentuale Veränderung von Apo B zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) daher ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -8,1 mg/dl (SEM = 0,14; 95 %-KI [-8,38; -7,82]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-CIII-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dieser große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab zeigte sich auch anhand eines Hedges' g von -2,5 (95 %-KI [-3,3; -1,8]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des ApoCIII-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -90,0 % (SEM = 6,7; 95 %-KI [-103,5; 76,5]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Dies wurde mit einem Hedges' g von -3,7 (95 %-KI [-4,8; -2,9]) bestätigt und entspricht einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab. Auch die Sensitivitätsanalysen, welche die Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) ausschlossen, zeigten konsistente Ergebnisse zu denen der ITT-Population (Tabelle 4-5).

Auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH konnte diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab bestätigt werden. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo-CIII-Wertes von -7,5 mg/dl (SEM = 0,3) bzw. -81,9 % (SEM = 2,3), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,9696$  bzw.  $p = 0,9660$ ).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von APO-CIII kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) daher ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -35,6 mg/dl (SEM = 5,41; 95 %-KI [-46,2; -25,0]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-A1-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Mit einem Hedges' g von -1,7 (95 %-KI [-2,4; -1,1]) konnte der große Effekt der Evinacumab-Behandlung bestätigt werden. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -29,61 % (SEM = 4,24; 95 %-KI [-37,93; -21,29]). Auch hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer

Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Auch für die prozentuale Veränderung des Apo-A1-Wertes wurde ein großer Effekt anhand des Hedges'  $g$  von -2,0 (95 %-KI [-2,7; -1,4]) gezeigt. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population ebenfalls (Tabelle 4-5).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo-A1-Wertes von -42,1 mg/dl (SEM = 17,4) bzw. -32,4 % (SEM = 11,4), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,3810$  bzw.  $p = 0,2547$ ).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von Apo-A1 kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) daher ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des ApoB/Apo-A1-Verhältnisses von -0,189 (SEM = 0,13; 95 %-KI [-0,44; 0,06]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,1458$ ). Auch bei der mittleren Differenz der prozentualen Veränderung des ApoB/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 bestand mit einem Wert von -8,46 % (SEM = 7,9; 95 %-KI [-23,94; 7,02]) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ( $p = 0,2887$ ). Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) waren hierbei konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-5).

Diese Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo-A1-Wertes von -0,2 mg/dl (SEM = 0,7;  $p = 0,0442$ ) bzw. -3 % (SEM = 49,5;  $p = 0,6044$ ).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung des Verhältnisses von

Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline daher kein Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

### ***Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen***

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Morbidität), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%) <sup>d</sup></b>				
ITT-Population	n = 43 32,6	n = 22 77,3	OR = 0,1 95 %-KI [0,0; 0,3] p-Wert: 0,0004	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 38,7	n = 18 77,8	OR = 0,06 95 %-KI [0,01; 0,36] p-Wert: 0,0020	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 31,6	n = 11 81,8	OR = 0,02 95 %-KI [0,01; 0,47] p-Wert: 0,015	
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen <sup>e</sup></b>				
ITT-Population	n = 43 62,8	n = 22 90,9	OR = 0,1 95 %-KI [0,02; 0,6] p-Wert: 0,0106	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 64,5	n = 18 88,9	OR = 0,2 95 %-KI [0,02; 1,1] p-Wert: 0,0571	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 63,2	n = 11 90,9	OR = 0,1 95 %-KI [0,00; 3,8] p-Wert: 0,2333	
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen <sup>f</sup></b>				
ITT-Population	n = 43 79,1	n = 22 100	OR = 0,05 95 %-KI [0,0; 1,7] p-Wert: 0,0229	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 80,6	n = 18 100	OR = 0,08 95 %-KI [0,0; 2,3] p-Wert: 0,0730	

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 73,7	n = 11 100	OR =0,08 95 %-KI [0,0; 2,6] p-Wert: 0,1288	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucofol und/oder Lomitapid</p> <p>b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucofol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</p> <p>c: Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>d: Die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). In der ELIPSE-HoFH wurden die Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankengeschichte dementsprechend dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention (LDL-C &gt; 120-130 mg/dl) zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention (LDL-C &gt; 160 mg/dl) zugeordnet.</p> <p>e: 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). Dementsprechend wurde bei Patienten in der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 100 mg/dl (2,6 mmol/l) und bei Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zur Erfüllung der DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA angenommen.</p> <p>f: Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA ergibt: LDL-C &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention); LDL-C &gt; 55 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).</p>				

#### *Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen*

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen“ wurde auf der Basis der individuellen Vorgeschichte eines Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und den laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln bestimmt (Tabelle 4-6). Die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). In der Studie ELIPSE-HoFH wurden die Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankengeschichte dementsprechend dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention (LDL-C > 120-130 mg/dl) zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention (LDL-C > 160 mg/dl) zugeordnet.

Der Anteil der Patienten, die die Kriterien für die Anwendung einer LA erfüllen, ist der beste Indikator, um eine mögliche Apheresefreiheit in der klinischen Realität zu demonstrieren, da die Apherese in der klinischen Praxis gestoppt oder weniger häufig angewendet werden würde, wenn ein Patient die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllt. Wenn ein Patient diese Kriterien nicht erfüllt, wird eine LA-Behandlung auch nicht initiiert.



Zum Ende der DBTP (Woche 24) erfüllten 32,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 77,3 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,1, 95 %-KI [0,0; 0,3],  $p = 0,0004$ ). Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, konnten zur ITT-Population konsistente Ergebnisse gezeigt werden (Tabelle 4-6).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten weiterhin lediglich 37,0 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA. Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis bestätigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Auch die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen diese Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So betrug nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab der Anteil an Patienten, die gemäß den EU-Kriterien eine LA benötigen, lediglich 27,0 % (95 %-KI [0,078; 0,551]).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, zeigte sich somit, dass Evinacumab die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial ist, 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. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich somit für den Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

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

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen“ wurde auf der Basis der individuellen Vorgeschichte eines Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und den laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln bestimmt (Tabelle 4-6). 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). Dementsprechend wurde bei Patienten in der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von  $> 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) und bei Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von  $> 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) zur Erfüllung der DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA angenommen.

Zum Ende der DBTP erfüllten 62,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 90,9 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zeigte somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,1, 95 %-KI [0,021; 0,6],  $p = 0,0106$ ). Demnach konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden, womit eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führt als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein (10, 19).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, bei denen mit ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) behandelte Patienten ausgeschlossen wurden, konnten die Ergebnisse der ITT-Population bestätigen (Tabelle 4-6). Die Größe des Behandlungseffektes ist somit mit dem in der gesamten ITT-Population beobachteten Effekt vergleichbar. Dass hier im Gegensatz zur ITT-Population der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größeren Variabilität zurückzuführen.

Die hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 49,6 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten, die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA. Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ), so dass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen diese Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zusätzlich. So betrug nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab der Anteil an Patienten, die gemäß den DGfN-Kriterien eine LA benötigen, lediglich 67,0 % (95 %-KI [0,384; 0,882]).

Damit bestätigen die Analysen zum Anteil der Patienten, die die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, dass Evinacumab die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial ist, 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. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich somit für den Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten.

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

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen“ wurde auf der Basis der individuellen Vorgeschichte eines Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und den laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln bestimmt (Tabelle 4-6). Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA ergibt: LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention), sowie LDL-C > 55 mg/dl (1,4 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).

Zum Ende der DBTP erfüllten 79,1 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Behandlung Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,05, 95 %-KI [0,0; 1,7], p = 0,0229). Demnach konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis könnte bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht mehr erfüllen bzw. die angestrebten LDL-C-Zielwerte erreichen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (6, 10, 11). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die aktuellen Empfehlungen der EAS die ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte für HoFH darstellen und die Autoren selbst darauf hinweisen, dass das Erreichen dieser Zielwerte in der klinischen Praxis eine große Herausforderung darstellt (6).

Dennoch zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zum Erreichen dieser ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte und damit zu einer Vermeidung von LA führen kann als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, konnten zu denen der ITT-Population konsistente Ergebnisse gezeigt werden (Tabelle 4-6). Dass hier im Gegensatz zur ITT-Population der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 77,3 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten, die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA. Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt

( $p = 1,0000$ ), so dass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab ebenfalls. So betrug nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab der Anteil an Patienten, die gemäß den EAS-Kriterien eine LA benötigen, lediglich 67,0 % (95 %-KI [0,384; 0,882]).

Damit ist Evinacumab 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. die aktuell empfohlenen, konservativen LDL-C-Zielwerte zu erreichen, sodass eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird. Da sich aufgrund der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen höheren Variabilität trotz eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes ein relativ breites 95%-KI ergab, kann keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Evinacumab vorgenommen werden. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen“ von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein auszugehen.

**Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore**

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore zu Woche 24</b>				
Quality-of-Life (QoL) Analysis Set	n = 43 MW (SD) = 0,9 (3,73)	n = 20 MW (SD) = 1,4 (5,71)	MD (SEM) = -0,5 (1,34) 95 %-KI [-3,13; 2,13] p-Wert = 0,7234  Hedges'g = -0,1 95 %-KI [-0,6; 0,4]	Kein Zusatznutzen
QoL-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = 1,1 (4,1)	n = 16 MW (SD) = 2,2 (5,6)	MD (SEM) = -1,1 (1,58) 95 %-KI [-4,2; 2,0] p-Wert = 0,4936  Hedges'g = -0,2 95 %-KI [-0,9; 0,4]	
QoL-Population II <sup>b</sup>	n = 18 MW (SD) = 1,0 (3,6)	n = 11 MW (SD) = 1,5 (5,8)	MD (SEM) = -0,5 (1,94) 95 %-KI [-4,31; 3,31] p-Wert = 0,8005  Hedges'g = -0,1 95 %-KI [-0,9; 0,7]	

a: QoL-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid

b: QoL-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

c: Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die HADS besteht aus 14 Items, wovon sich 7 Fragen auf Angst und 7 Fragen auf Depression beziehen. Jeder Patient kann pro Subskala (Angst und Depression) einen Wert zwischen 0 und 21 erreichen. Die Summenwerte für Angst und Depression können anhand von Cut-Off-Werten bewertet werden. Werte von 8 oder mehr auf der HADS-Angst- oder Depressionsskala gelten als Anzeichen für eine Angststörung bzw. eine Depression. Der HADS-Gesamtwert ergibt sich aus der

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
Summe der beiden Subskalen-Werte und kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung eingesetzt werden. Hierbei zeigt ein Cut-Off-Wert von 14 das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen Symptomatik in Bezug auf Angst oder Depressivität an. Ein hoher Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an (39, 40).				

Für die Erhebung des Endpunkts „Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore“ wurde der validierte HADS-Fragebogen verwendet, welcher die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche erfasst (Tabelle 4-7). Die Veränderung des HADS-Gesamtscores spiegelt die Veränderung der von den HoFH-Patienten berichteten Symptome Angst und Depression wider. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Ungewissheit über den Verlauf der Erkrankung bzw. wann ein kardiovaskuläres Ereignis eintritt, für die Betroffenen eine andauernde Belastung, sodass die Prävention und Kontrolle von kardiovaskulären Ereignissen infolge einer wesentlichen Senkung von LDL-C für HoFH-Patienten von unmittelbarer Relevanz sind (41, 42).

Die absolute Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 0,9 (STD = 3,73) und bei 1,4 (STD = 5,71) in der Placebo-Gruppe. Für die ITT-Population betrug die mittlere Differenz der absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen -0,5 (SD = 1,34; 95 %-KI [-3,13; 2,13]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,7234$ ). Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (QoL-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (QoL-Population II), bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-7).

Da die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore von unter 14 aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes zu Woche 24 nicht zu erwarten (39, 40).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute Veränderung des HADS-Gesamtscores in Woche 24 kein Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten.

**Ergebnisse zu Sicherheit*****Unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>Behandlungseffekt <sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Übersicht über die UE</b>				
Mindestens 1 UE	n = 29 (65,9 %)	n = 17 (81,0 %)	OR = 0,45 95 %-KI [0,13; 1,6] p-Wert = 0,26	Kein Zusatznutzen
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n = 2 (4,5 %)	0	OR = 4,14 95 %-KI [0,1; 165,32] p-Wert = 1	
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	0	0	- p-Wert = 1	
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte	0	0	- p-Wert = 1	
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	n = 5 (11,4 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 2,56 95 %-KI [0,28; 23,46] p-Wert = 0,65	
Mindestens 1 mildes / moderates UE	n = 27 (61,4 %)	n = 17 (81,0 %)	OR = 0,37 95 %-KI [0,11; 1,3] p-Wert = 0,16	
Mindestens 1 schweres UE	n = 2 (4,5 %)	0	OR = 4,14 95 %-KI [0,1; 165,32] p-Wert = 1	
<b>UE nach SOC und PT, die in mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>				
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	n = 12 (27,3 %)	n = 6 (28,6 %)	OR = 0,94 95 %-KI [0,3; 2,98] p-Wert = 1	Kein Zusatznutzen
Nasopharyngitis	n = 7 (15,9 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,61 95 %-KI [0,17; 2,2] p-Wert = 0,5	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	n = 9 (20,5 %)	n = 3 (14,3 %)	OR = 1,54 95 %-KI [0,37; 6,41] p-Wert = 0,74	
Grippeartige Erkrankung	n = 5 (11,4 %)	0	OR = 9,44 95 %-KI [0,26; 340,06] p-Wert = 0,17	



	<b>Evinacumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>Behandlungseffekt <sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	n = 8 (18,2 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 4,44 95 %-KI [0,52; 38,14] p-Wert = 0,25	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	n = 7 (15,9 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,61 95 %-KI [0,17; 2,2] p-Wert = 0,5	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	n = 7 (15,9 %)	n = 2 (9,5 %)	OR = 1,8 95 %-KI [0,34; 9,51] p-Wert = 0,71	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	n = 5 (11,4 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,41 95 %-KI [0,1; 1,61] p-Wert = 0,27	
Kopfschmerzen	n = 4 (9,1 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,32 95 %-KI [0,08; 1,35] p-Wert = 0,13	
<i>Untersuchungen</i>	0	n = 3 (14,3 %)	OR = 0,08 95 %-KI [0,01; 1,21] p-Wert = 0,03	
<b>UE von besonderem Interesse</b>				
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	n = 7 (15,9 %)	n = 2 (9,5 %)	OR = 1,8 95 %-KI [0,34; 9,51] p-Wert = 0,71	Kein Zusatznutzen
<i>Allgemeines allergisches Ereignis</i>	n = 4 (9,1 %)	n = 3 (14,3 %)	OR = 0,6 95 %-KI [0,12; 2,96] p-Wert = 0,67	
<i>Infusionsreaktion</i>	n = 3 (6,8 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 1,46 95 %-KI [0,14; 14,97] p-Wert = 1	
<i>Diabetische Komplikationen</i>	n = 1 (2,3 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 0,47 95 %-KI [0,03; 7,82] p-Wert = 0,55	
<b>Schwere und schwerwiegende UE</b>				
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	n = 1 (2,3 %)	0	-	Kein Zusatznutzen
Urosepsis	n = 1 (2,3 %)	0	-	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	n = 1 (2,3 %)	0	-	

	<b>Evinacumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>Behandlungseffekt<sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Suizidversuch	n = 1 (2,3 %)	0	-	
<b>Immunogenität</b>				
Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern	0	0	-	Kein Zusatznutzen
a: Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.				

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt (Tabelle 4-8).

In der ELIPSE-HoFH-Studie (DBTP) war die Anzahl an Patienten mit UE zwischen der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, und der Evinacumab-Gruppe vergleichbar. Insgesamt wurden bei 29/44 Patienten (65,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 17/21 Patienten (81,0 %) in der Placebo-Gruppe UE gemeldet (OR = 0,45; 95 %-KI [0,13; 1,6]; p = 0,26). Lediglich bei der SOC Untersuchungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Evinacumab-Gruppe: 0/44 Patienten, 0 %; Placebo-Gruppe: 3/21 Patienten, 14,3 %; OR = 0,08; 95 %-KI [0,01; 1,21], p = 0,03). Da das 95 %-KI der OR den Wert 1 einschließt, ist jedoch nicht von einem bedeutsamen Effekt auszugehen.

Die meisten UE während der ELIPSE-HoFH-Studie DBTP waren als mild oder moderat einzustufen (27/44 Patienten (61,4 %) der Evinacumab-Gruppe und 17/21 Patienten (81,0 %) der Placebo-Gruppe). Schwere UE traten lediglich bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei keinem der Patienten der Placebo-Gruppe auf (OR = 4,14; 95 %-KI [0,1; 165,32]; p = 1). Bei diesen schweren UE handelte es sich um die identischen Ereignisse, die auch als schwerwiegende UE (SUE) bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der Evinacumab-Gruppe dokumentiert wurden. Keines dieser Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Beide SUE wurden zudem als geheilt oder behoben gemeldet.

Außerdem traten nur bei wenigen Patienten UE auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (5/44 Patienten (11,4 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/21 Patienten (4,8 %) in der Placebo-Gruppe; OR = 2,56; 95 %-KI [0,28; 23,46]; p = 0,65). Bei keinem Patienten führte ein UE während der DBTP zum Abbruch der Studie und es traten im Verlauf der Studie keine Todesfälle auf. Keiner der in die ELIPSE-HoFH-Studie eingeschlossenen Patienten entwickelte über den Verlauf der Studie Anti-Drug-Antikörper gegen Evinacumab. Die Ergebnisse der OLTP bestätigen die Resultate der DBTP in Bezug auf die Sicherheit der Anwendung von Evinacumab sowie auch die Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 über den Zeitraum von bis zu 120 Wochen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von UE

führte als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Diese Ergebnisse unterstreichen das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

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

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH, die der höchsten Evidenzstufe Ib entspricht. Die Ergebnisse der DBTP ermöglichen trotz der Seltenheit der Erkrankung HoFH und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl einen direkten Vergleich von Evinacumab mit der zVT über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. Die Daten der 24 Wochen andauernden OLTP der ELIPSE-HoFH sowie der Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden ebenfalls dargestellt, sodass im vorliegenden Nutzendossier Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab für einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen vorliegt. Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) stellt eine Studiendauer von 48 Wochen eine hinreichende Annäherung an einen Zeitraum von einem Jahr dar (3). Zahlreiche Post-hoc-Analysen der Daten der OLTP bestätigen die hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab und zeigen zusätzlich eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit der Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen. Aus diesem Grund wird die Dauer der DBTP von 24 Wochen als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH zu bewerten.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion als primärer Endpunkt der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) ein enormer und statistisch signifikanter Vorteil von Evinacumab im Vergleich zur zVT. Die Ergebnisse der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH und der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 zeigten zudem, dass die LDL-C-Reduktion über einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen stabil bleibt. 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, 43). 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 der Ergebnisse lässt sich für die LDL-C-Reduktion ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU- bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, der jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt wurde, konnte im Rahmen der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Evinacumab gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein gezeigt werden. Diese statistisch signifikante Überlegenheit von Evinacumab zeigte sich auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die aktuellen Empfehlungen der EAS die ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte für HoFH darstellen und die Autoren selbst darauf hinweisen, dass das Erreichen dieser Zielwerte in der klinischen Praxis eine große Herausforderung darstellt (6).

Damit konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (6, 10, 19). Damit kann eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Evinacumab ist somit 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. Anhand der dargestellten Ergebnisse lässt sich für den Anteil der Patienten, welche die EU- bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten. Auf Basis der Ergebnisse zum Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, lässt sich aufgrund der Breite des 95%-KI keine Quantifizierung des Zusatznutzens vornehmen, sodass sich hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ergibt.

Ebenso zeigte sich Evinacumab bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine gegenüber der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant überlegen. Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung weiterer Blutlipide und der Apolipoproteine jedoch kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. Für die absolute bzw. prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceriden sowie des Apo B-, Apo-CII- und Apo-A1-Wertes zur Woche 24 relativ zur Baseline lässt sich daher jeweils ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

Beim Endpunkt „Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore“, gemessen anhand des etablierten und validierten HADS-Fragebogens, zeigten die Patienten der Evinacumab-Gruppe vergleichbare Ergebnisse wie die Patienten der Placebo-Gruppe. Da die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen

niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes durch die Behandlung mit Evinacumab nicht zu erwarten (39, 40).

In der ELIPSE-HoFH-Studie (DBTP) wiesen die Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, und die Evinacumab-Gruppe ein vergleichbares Sicherheitsprofil bezüglich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse auf. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von UE führte als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH einen deutlichen patientenrelevanten Vorteil von Evinacumab gegenüber der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab wurde außerdem anhand der OLTP-Daten der Studie ELIPSE-HoFH und der Daten der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigt. Aufgrund des chronischen Verlaufs der HoFH, der intensiven Vorbehandlung der Patienten bis zur Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen sowie der über einen Zeitraum von 120 Wochen gleichbleibend hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab ist davon auszugehen, dass die zugunsten von Evinacumab in der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH beobachteten Effekte im Vergleich zur zVT auf den in der OLTP und Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 beobachteten Zeitraum von bis zu 120 Wochen übertragbar sind. Damit deckt Evinacumab erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Apherese bei Erwachsenen und Jugendlichen mit HoFH. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Evinacumab, Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

## 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 wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des LDL-C zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit HoFH (1). Gemäß der aktuellen Produktinformation 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 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 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 (44). 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 (45). 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 (46). Dadurch werden die Plasmaspiegel von LDL-C, HDL-C, TG sowie anderer Lipoproteine effektiv gesenkt (46, 47). 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 A (Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 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 und Lipoprotein-Apherese zu bestimmen (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Dabei entspricht die jeweilige Dosis der Maximaldosis gemäß der entsprechenden Fachinformation (14, 48-51).

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 (52, 53). 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). 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 (19, 54). 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 ELIPSE-HoFH-Studie erhielten 64/65 Patienten (98,5 %) 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. War ein Patient beispielsweise nicht in der Lage, eine Hochdosis-Statintherapie zu erhalten, wurde dies vom Prüfarzt unter Angabe von Gründen (mangelnde Wirksamkeit, muskuläre Nebenwirkungen, zu erwartende Nebenwirkungen, andere Gründe) dokumentiert. Für fast alle Patienten kam demnach eine weitere Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht in Betracht. Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte



lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ in der Studienpopulation der ELIPSE-HoFH-Studie 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
  - Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (in R1500-CL-1719 nur  $\geq 50\%$  Reduktion)
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl (nur in ELIPSE-HoFH)
- Veränderung weiterer Blutlipide
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels
  - Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels
  - Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
  - Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
- Veränderung der Apolipoproteine
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels (nur in ELIPSE-HoFH)
  - Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses (nur in ELIPSE-HoFH)

- Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien einer Lipoprotein-Apherese erfüllen
  - Laborparametrisch ermittelter LDL-C-Plasmaspiegel
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 160 mg/dl (Primärprävention) bzw.
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 120-130 mg/dl (Sekundärprävention)
- Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl (Primärprävention) bzw.
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Sekundärprävention)
- Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Primärprävention) bzw.
  - Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl (Sekundärprävention)
- Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Gesamtscore“
  - Hospital Anxiety and Depression Scale (nur ELIPSE-HoFH)

### *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  $\geq 10$  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

### ***ELIPSE-HoFH***

Die Phase-3-Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei Patienten mit HoFH ab einem Alter von 12 Jahren.

Die Studie umfasste die folgenden Phasen:

- 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 vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 2-wöchige Screening-Phase;
- Eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Double-Blind Treatment Period, DBTP), für welche die Patienten 2:1 randomisiert wurden, um zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie entweder Evinacumab (15 mg/kg i.v. alle 4 Wochen) oder ein entsprechendes Placebo zu erhalten;
- Eine 24-wöchige offene Behandlungsphase (Open-Label Treatment Period, OLTP), während der alle Patienten mit Evinacumab in einer Dosierung von 15 mg/kg behandelt wurden.

Die Verabreichung des Studienmedikaments während der DBTP erfolgte im jeweiligen Studienzentrum, beginnend am Tag der Randomisierung (Tag 1) unmittelbar nach Abschluss der Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend). Die letzte Dosis des Studienmedikaments wurde in Woche 20 verabreicht. Nach Abschluss der DBTP erhielten ab Woche 24 alle Patienten,

unabhängig von der Zuweisung zu einer Behandlungsgruppe während der DBTP, Evinacumab (15 mg/kg i.v. alle vier Wochen) für 24 Wochen. Die letzte Dosis des Studienmedikaments wurde in Woche 44 verabreicht. Patienten, die eine lipidmodifizierende Therapie erhielten oder sich einer Lipoprotein-Apherese unterzogen, sollten während der gesamten Studiendauer vom Screening (Woche 2) bis zum Ende der OLTP (Woche 48) ein konstantes Regime der entsprechenden Therapie beibehalten.

Insgesamt wurden für die Studie ELIPSE-HoFH 75 HoFH-Patienten gescreent und 65 Patienten randomisiert. 64/65 der eingeschlossenen Patienten (98,5 %) schlossen die 24-wöchige DBTP ab. Die anschließende OLTP bis Woche 48 nach Studienbeginn schlossen 62/64 der in diesem Studienabschnitt behandelten Patienten (96,9 %) ab.

### ***R1500-CL-1719***

Die Phase-3-Studie R1500-CL-1719 ist eine offene Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab 12 Jahren. Die im Dossier zusätzlich gezeigte Open-Label Langzeitstudie mit Patienten aus zwei früheren klinischen Studien mit Evinacumab, in erster Linie aus der ELIPSE-HoFH-Studie (R1500-CL-1629, n = 61) sowie der kleineren Proof-of-Concept-Studie R1500-CL-1331 (n = 9), und mit Evinacumab-naiven Patienten (n = 46) ermöglicht es, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Evinacumab von bis zu 120 Wochen darzulegen und damit die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zu demonstrieren.

Die Studie umfasste die folgenden Phasen:

- Eine bis zu 10-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 vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 2-wöchige Screening-Phase für alle Patienten, die unter einer stabilen Begleittherapie zur Senkung der Blutfettwerte standen, mit Ausnahme der Patienten, die an einer vorherigen Studie mit Evinacumab teilnahmen und ein Studienabschluss-Screening absolvierten, das innerhalb von 7 Tagen vor dem Studienbeginn für diese offene Studie lag;
- Eine offene Behandlungsphase, während der alle Patienten mit Evinacumab in einer Dosierung von 15 mg/kg behandelt wurden;
- Eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase nach der letzten Dosis des Studienmedikaments.

Die Verabreichung des Studienmedikaments während der offenen Behandlungsphase erfolgte im jeweiligen Studienzentrum, beginnend am Tag des Screenings (Tag 1) unmittelbar nach Abschluss der Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend). Alle Proben für die klinische Laboruntersuchung wurden den Studienteilnehmern vor der Verabreichung der

Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Patienten, die eine lipidmodifizierende Therapie erhielten oder sich einer Lipoprotein-Apherese unterzogen, sollten während der gesamten Studiendauer ein konstantes Regime der entsprechenden Therapie beibehalten. Nach Abschluss der offenen Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Insgesamt wurden 118 Patienten in der Gesamtpopulation gescreent (einschließlich Einverständniserklärung). Davon wurden zwei Patienten nach dem Screening nicht in die Studie aufgenommen. Dies betraf in einem Fall die fehlende Bereitschaft zur Anwendung einer im Studienprotokoll festgelegten Verhütungsmethode und in einem anderen Fall den LDL-C-Wert, der unter dem für die Aufnahme erforderlichen unteren Grenzwert lag. Somit wurden in der Studie R1500-CL-1719 116 Patienten (100 %) eingeschlossen und behandelt. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum finalen Datenschnitt (22.05.2023) 99/116 Patienten (85,3 %) die offene Behandlungsphase beendet.

#### 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.*

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Evinacumab, das zur Behandlung der sehr seltenen Fettstoffwechselstörung HoFH eingesetzt wird, auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studie ELIPSE-HoFH beschrieben werden. Eine systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch abseits der Zulassungsstudie zu gewährleisten. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden die Studien eingeschlossen, für die alle Einschlusskriterien zutreffen, aber keine der Ausschlusskriterien.

Für die Selektion von Studien wurden die in der VerfO des G-BA (21) vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von Evinacumab spezifiziert.

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation umfasst erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 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 HoFH-Patienten mindestens ein Statin und Ezetimib erhalten haben.

### **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. Aus diesem Grund wurden für das Dossier nur RCT berücksichtigt. Aufgrund der chronischen Natur der HoFH wurden weiterhin auch andere Studientypen zur Darstellung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab eingeschlossen.

### **Studiendauer**

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

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-9: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 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	Lipidsenkende Therapie ohne Statin oder Ezetimib
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	Klinische Studie mit HoFH-Patienten	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 erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH im Vergleich zur zVT



maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab 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) (55) 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 die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zVT zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche oder nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Außerdem wurde auf eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT verzichtet.

#### **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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, [apps.who.int/trialsearch](https://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. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen

Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche oder nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Außerdem wurde auf eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT verzichtet.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 für die Suche nach RCT und in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 für die Suche nach weiteren Untersuchungen dargestellt. Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Anzahl der 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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

---

<sup>1</sup> 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](http://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 (NCT03399786 und 2017-001388-19) vorgenommen. Die Suchergebnisse wurden auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt.

Relevante randomisierte kontrollierte Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-16 dargestellt.

#### **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 die 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.*

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den jeweiligen klinischen Studienberichten der ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) (45) und R1500-CL-1719 (56).

### **ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629)**

#### ***Double-Blind Treatment Period (DBTP)***

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der DBTP der RCT ELIPSE-HoFH wurden die in der VerFO des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt (21):

#### ***A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene***

- Erzeugung der Randomisierungssequenz;
- Verdeckung der Gruppenzuteilung;
- 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.

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

***Open-Label Treatment Period (OLTP)***

Während der ELIPSE-HoFH OLTP wurden alle Patienten mit Evinacumab behandelt, was einem einarmigen Studiendesign entspricht, das mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht. Es muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte wie die Einhaltung des ITT-Prinzips, die Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte bewertet.

**Open-Label-Langzeitstudie R1500-CL-1719*****A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene***

- Zeitliche Parallelität der Gruppen;
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren;
- 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.

Während der Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden alle Patienten mit Evinacumab behandelt, was einem einarmigen Studiendesign entspricht und mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht. Wenngleich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss, wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte wie die Einhaltung des ITT-Prinzips, die Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte bewertet.

**4.2.5 Informationssynthese und -analyse****4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

**ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629)**

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie erfolgte für die RCT ELIPSE-HoFH anhand des CONSORT-Statements. Die CONSORT-Checkliste für die Studie ELIPSE-HoFH ist in Anhang 4-E dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs

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

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.



und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen (45, 57-59).

#### **Open-Label-Langzeitstudie (R1500-CL-1719)**

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie erfolgte für die offene Phase 3-Studie R1500-CL-1719 zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab 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 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 randomisierten, kontrollierten klinischen Phase 3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH. Die Ergebnisse der Studie werden in den Abschnitten 4.3.1.3 bzw. 4.3.1.3.4 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 die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ELIPSE-HoFH und für die Langzeitstudie R1500-CL-1719 werden folgende Charakteristika der 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;
- Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren.

**Patientenrelevante Endpunkte**

Tabelle 4-10: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
<b>Mortalität</b>	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit ≥ 30 % bzw. ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	X <sup>2</sup>	-
	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Laborparametrisch ermittelter LDL-C-Plasmaspiegel	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 160 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 120-130 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
	Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X <sup>2</sup>	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		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 <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen.</li> </ul>	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
X: Endpunkt wurde erhoben; X <sup>1</sup> : primärer Endpunkt; X <sup>2</sup> : sekundärer Endpunkt; X <sup>S</sup> : Sicherheitsendpunkt; X <sup>P</sup> : 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 (60) und aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ein patientenrelevanter Endpunkt.

## **Morbidität**

### ***LDL-C-Reduktion***

#### *Operationalisierung*

Die Reduktion des LDL-C-Wertes wurde in der Studie ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 anhand der Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline bestimmt. Zudem wurde in der Studie ELIPSE-HoFH der Behandlungsunterschied zwischen der Evinacumab- und der Placebo-Gruppe anhand von Responderanalysen bezogen auf den Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 und bezogen auf den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl an der gesamten Studienpopulation ermittelt. In der Studie R1500-CL-1719 wurde der Anteil an Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 72, 96 und 120 bestimmt. Der exakte LDL-C-Wert wurde in der Studie ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 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. Die Anteile an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bzw. einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl an der gesamten Studienpopulation wurden anhand der laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegel 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 (61). Dementsprechend wurden in der Studie ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 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.

### *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 3, 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 Leberzellen, 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 (62, 63). Bereits Kinder im Alter von 4 Jahren erlitten einen plötzlichen Herztod, deren medikamentöse Behandlung mit Ezetimib und Atorvastatin ab einem Alter von 3 Jahren zuvor keine wesentliche Wirkung gezeigt hatte (64). Aufgrund des gestörten Abbaus von LDL-C kann sich eine Atherosklerose auch dann frühzeitig entwickeln, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen (6, 8, 65, 66). In Anbetracht der stark erhöhten LDL-C-Werte bei einer HoFH sind 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 (67). 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.

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 (61).

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“ (68). 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 (69).

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.

#### 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 (70), den nachgewiesenen Zusammenhang zwischen monogenen Effektoren (FH) des LDL-C und künftigen kardiovaskulären Ereignissen (6, 8, 65, 66), die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Statinen (71, 72) und die Verminderung der Frequenz kardiovaskulärer Ereignisse durch Interventionen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase basieren (73).

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 (74). 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 (75). 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 (75).

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 (71). 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 (76). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die von der ESC/EAS festgesetzten Zielwerte von LDL-C auch bei Patienten mit HoFH zu erreichen (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 $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ und Erreichen der LDL-C-Zielwerte

Die aktuelle Leitlinie der ESC/EAS (10) definiert die Zielwerte für das LDL-C zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse für definierte Risikogruppen wie der HoFH. Gemäß der Leitlinie wird für Patienten mit sehr hohem und hohem kardiovaskulärem Risiko festgelegt, LDL-C generell um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert zu senken sowie bei hohem Risiko einen Zielwert von  $< 70$  mg/dl und bei sehr hohem Risiko einen Zielwert von  $< 55$  mg/dl zu

erreichen. Bei einem mittleren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird ein Zielwert von  $< 100$  mg/dl empfohlen (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. 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, 77). Aus diesem Grund sind im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere eine LDL-C-Reduktion um  $\geq 50$  % sowie das Erreichen der LDL-C-Zielwerte als patientenrelevant anzusehen.

#### LDL-C als Indikator zur Vermeidung von Apherese

Das Erreichen der LDL-C-Zielwerte mit einer medikamentösen Behandlung ist für 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 3A, Abschnitt 3.2). Die Notwendigkeit einer LA geht mit Einschnitten in das alltägliche Leben der Patienten einher, die mitunter eine Vollzeitbeschäftigung verhindern oder dazu führen, dass die Arbeitszeiten an die LA-Termine angepasst werden müssen (41, 42). Entsprechend dem zeitaufwendigen, invasiven Charakter der LA wurde in einer Patientenbefragung sowie in einer Registerstudie gezeigt, dass eine regelmäßig erforderliche LA das Familien- und Sozialleben sowie die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen kann und mit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden ist. Diese von den Patienten derart negativ empfundenen Einschränkungen durch die LA können sich ungünstig auf die Therapieadhärenz auswirken und damit den Behandlungserfolg gefährden (42, 77, 78). Die LA als invasives Verfahren ermöglicht eine akute Senkung der LDL-C-Werte von bis zu 60 % unabhängig von der genetischen Grundlage einer FH. Allerdings steigen die LDL-C-Werte innerhalb weniger Tage nach der LA nahezu wieder auf den Ausgangswert an. Die Auswirkungen der Schwankungen von Lipidwerten wurde in diversen aktuellen Kohorten- Populationsstudien sowie einem systematischen Review und einer Meta-Analyse untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass eine höhere proportionale Variabilität der einzelnen Lipoproteine, insbesondere LDL-C, mit einem erhöhten Risiko für KHK verbunden ist (79-82). Ferner bleibt der durchschnittliche LDL-C-Spiegel während eines LA-Behandlungsintervalls auf einem konstant hohen Niveau. Infolgedessen führt eine LA-Therapie nicht zu einer langfristigen Reduktion des LDL-C-Spiegels, was eine regelmäßige Durchführung der Behandlung erforderlich macht (15, 17, 18).

Das Erreichen der LDL-C-Zielwerte von  $< 100$  mg/dl in der Primärprävention bzw.  $< 70$  mg/dl in der Sekundärprävention befreit laut Apherese-Standard der DGfN aus dem Jahr 2019 HoFH-Patienten von der Notwendigkeit einer LA-Behandlung und folglich von den genannten Belastungen, die im Zusammenhang mit der LA stehen (19). Bei Erwachsenen mit einer HoFH

wurde im Jahr 2014 auch von der EAS ein LDL-C-Zielwert von  $< 100$  mg/dl (2,5 mmol/l) und für erwachsene Patienten mit klinischen Manifestationen einer Atherosklerose eine Absenkung des LDL-C auf  $< 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) empfohlen (4). Ähnliche LDL-C-Zielwerte empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie der International Atherosclerosis Society (IAS) (83). Der Anteil an Patienten, die die genannten LDL-C-Zielwerte erreichen, spiegelt somit direkt den Anteil an Patienten wider, die keine Apherese benötigen. Die Apheresefreiheit wurde auch seitens des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017B-222-224) nach § 8 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (3).

In dem im Jahr 2023 überarbeiteten Apherese-Standard nennt die DGfN keine für Erwachsene mit HoFH spezifischen LDL-C-Zielwerte mehr, während die EAS im aktuellen Konsensusstatement aus dem Jahr 2023 LDL-C-Zielwerte von  $< 70$  mg/dl bzw.  $< 55$  mg/dl empfiehlt (6, 11). Diese LDL-C-Zielwerte entsprechen den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der EAS/ESC für Erwachsene mit FH (10). Bei pädiatrischen HoFH-Patienten empfiehlt die Leitlinie der DGfN aus dem Jahr 2019 die Einleitung einer LA, wenn die medikamentöse Therapie nicht zu einer Senkung des LDL-C unter 135 mg/dl führte (19). Dasselbe Therapieziel hatte die EAS bereits im Jahr 2014 für Kinder mit HoFH definiert (4) und findet sich auch in der aktuellen Leitlinie der EAS/ESC (10). Im aktuellen Apherese-Standard der DGfN wird 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) arteriosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung bereits bei Werten  $> 130$  mg/dl (3,4 mmol/l). Angestrebt werden sollte ein mittleres LDL-C  $< 115$  mg/dl ( $< 3$  mmol/l), bei Kindern mit atherosklerotischer Erkrankung  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l) (11). Auch laut aktuellem Konsensusstatement der EAS soll bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH ein LDL-C-Wert von  $< 115$  mg/dl angestrebt werden (6). Diese neueren LDL-C-Zielwerte wurden bei den Endpunkten berücksichtigt, die die Anteile der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, darstellen (siehe unten).

### ***Veränderung weiterer Blutlipide***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde in der Studie ELIPSE-HoFH anhand der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und HDL-C relativ zur Baseline gemessen. In der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurde der Endpunkt anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und TG relativ zur Baseline gemessen.

#### *Validität*

Alle Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel der entsprechenden Blutlipide in der ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 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 (61).

#### *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 (28). 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 (61).

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 (29). Neben LDL-C ist auch der Nüchtern-Triglycerid-Wert ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei HoFH-Patienten (31). Eine Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes ist zusätzlich im Zusammenhang mit reduzierten LDL-C- und HDL-C-Plasmaspiegeln ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). 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 (84-86).

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 mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (30).

HDL-C wurde lange eine kardioprotektive Funktion zugeschrieben. Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Vielmehr sind reduzierte Spiegel von LDL-C, HDL-C und TG ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als belegt, sodass nicht von einem nachteiligen Effekt von Evinacumab durch die Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels ausgegangen werden kann (33, 34).

Die Veränderung der Blutlipide steht sowohl im Falle von Lp(a), Gesamtcholesterin als auch von TG direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit erhöhten LDL-C-Werten potenziert sich das Risiko zusätzlich. Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. 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 in der ELIPSE-HOFH anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 relativ zur Baseline gemessen. In der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurde der Endpunkt anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B 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 (61).

#### *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). Apo-CIII fungiert als strukturgebendes Apolipoprotein in HDL-, VLDL- und LDL-Partikeln. Eine signifikante Reduktion des Apo-CIII-Plasmaspiegels ist somit ebenfalls mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (36). Da auch Apo-A1 als strukturgebendes Apolipoprotein in Non-HDL-C-Partikeln fungiert, ist auch eine signifikante Reduktion des Apo-A1-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (37).

Dies verdeutlicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten infolge einer signifikanten Reduktion der aufgeführten Apolipoprotein-Werte verringert werden kann und damit eine Reduktion der Apolipoprotein-Werte für die Betroffenen direkt von Bedeutung ist. Der Endpunkt zur Veränderung der Apolipoproteine ist daher aus Sicht der Ultragenyx GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet HoFH valide und patientenrelevant.

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

#### *Operationalisierung*

Der Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, wurde auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt. Der exakte LDL-C-Wert wurde in der Studie ELIPSE-HoFH und in der Open-Label

Langzeitstudie R1500-CL-1719 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.

Die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). Eine Lipoprotein-Apherese sollte laut der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese (2012) initiiert werden:

- Zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie trotz Lebensstiländerung und begleitender lipidsenkender Therapie einen LDL-C-Plasmaspiegel von > 160 mg/dl (4,2 mmol/l) aufweisen und kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bei nahen Verwandten aufgetreten sind;
- Zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten, die unter progredienten kardiovaskulären Erkrankungen leiden und trotz Lebensstiländerung und begleitender lipidsenkender Therapie einen LDL-C-Plasmaspiegel von > 120-130 mg/dl (3,1-3,4 mmol/l) aufweisen.

In der Studie ELIPSE-HoFH wurden die Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankengeschichte dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention zugeordnet. Für die Analyse des Endpunktes auf Basis der Daten der OLE-Studie R1500-CL-1719 erfolgte diese Einteilung der Patienten post-hoc.

Der post-hoc analysierte Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“, wurde auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt. Die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese bei HoFH, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 veröffentlicht (19). Eine Lipoprotein-Apherese sollte laut der DGfN (2019) initiiert werden:

- Zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) aufweisen;
- Zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) aufweisen.

Für die Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurde zusätzlich eine separate Post-hoc-Analyse des Anteils an adoleszenten Patienten (12 bis 17 Jahre), welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, durchgeführt. Dafür wurde der Anteil adoleszenter Patienten ermittelt, die einen LDL-C-Wert  $\geq 135$  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 erfüllen“ auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer analysiert. Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese ergibt:

- LDL-C  $> 70$  mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention);
- LDL-C  $> 55$  mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).

Für diesen Endpunkt wurde für die Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 ebenfalls eine separate Post-hoc-Analyse des Anteils an adoleszenten Patienten (12 bis 17 Jahre), welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, durchgeführt. Dafür wurde der Anteil adoleszenter Patienten ermittelt, die einen LDL-C-Wert  $\geq 115$  mg/dl aufwiesen.

Auch zur Analyse dieser post-hoc analysierten Endpunkte wurden die Patienten der Studien ELIPSE-HoFH und R1500-CL-1719 jeweils anhand des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen in der Vorgeschichte der primären oder sekundären Prävention zugeordnet.

### *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 (61). Dementsprechend wurden in der Studie ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 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 EU-, DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA zugrunde liegen, als leitlinienkonform und valide zu betrachten.

Zum Zeitpunkt der Planung der Studie ELIPSE-HoFH entsprachen die EU-Kriterien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese zur Anwendung einer LA von  $> 160$  mg/dl (4,2 mmol/l) zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bzw.

von > 120-130 mg/dl (3,1-3,4 mmol/l) zur Sekundärprävention den aktuellsten für den deutschen Versorgungskontext relevanten klinischen Empfehlungen zur Anwendung einer LA. Wenngleich inzwischen niedrigere LDL-C-Zielwerte empfohlen werden und in der klinischen Praxis Anwendung finden (6, 10, 11, 19), galten bis zu dem Zeitpunkt, an dem der erste Patient die DBTP der Studie ELIPSE-HoFH am 18. Januar 2018 startete, die EU-Kriterien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese (38). Somit spiegelt der Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, den Anteil der Patienten wider, die gemäß dem damaligen medizinischen Standard eine LA benötigten, und ist daher als valide zu erachten.

Die neuere Leitlinie der DGfN zur Anwendung einer LA aus dem Jahr 2019, in der mit < 100 mg/dl in der Primärprävention und < 70 mg/dl in der Sekundärprävention für Erwachsene sowie < 135 mg/dl für pädiatrische Patienten niedrigere für HoFH spezifische LDL-C-Zielwerte für die therapeutische Entscheidung im Hinblick auf die LA empfohlen werden, wurde erst im März 2019, also kurz bevor der letzte Patient die DBTP am 10. Juni 2019 beendete, veröffentlicht (19, 45). Ähnliches gilt für die aktuelle Leitlinie der EAS/ESC, in der für Erwachsene mit FH einen Zielwert für LDL-C von < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und für die Gruppe mit sehr hohem Risiko für ASCVD einen Zielwert von < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) empfohlen wird. Für Kinder über 10 Jahren wird ein Zielwert für LDL-C von < 135 mg/dl (3,5 mmol/l) angegeben (10). Angesichts des sehr hohen kardiovaskulären Risikos rät das EAS-Gremium in der 2023 veröffentlichten Leitlinie zur Behandlung von HoFH inzwischen ebenfalls dazu, die LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit HoFH ( $\geq 18$  Jahre) auf < 70 mg/dl bzw. < 55 mg/dl bei zusätzlichen ASCVD-Risikofaktoren (z.B. erhöhtes Lp(a), Diabetes mellitus) oder nachgewiesener ASCVD herabzusetzen. Bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH soll ein LDL-C-Wert von < 115 mg/dl angestrebt werden. Gleichzeitig räumt die EAS ein, dass die Zielwerte für Patienten mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ambitioniert und nur schwer zu erreichen seien, in Zukunft aber mit neuen adäquaten Medikamenten für HoFH-Patienten realisierbar sein könnten (6). Zu einer ähnlichen Einschätzung kommt die DGfN in dem im Jahr 2023 überarbeiteten Apherese-Standard, in dem jedoch für erwachsene Patienten mit HoFH keine spezifischen LDL-C-Zielwerte mehr genannt werden. Bei Kindern mit HoFH wird eine LA 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) arteriosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung bereits bei Werten > 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Angestrebt werden sollte ein mittleres LDL-C < 115 mg/dl (< 3 mmol/l), bei Kindern mit atherosklerotischer Erkrankung < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) (11).

Um den neueren LDL-C-Zielwerten der EAS, ESC und der DGfN, die heute in der klinischen Praxis Anwendung finden, gerecht zu werden, wurde zunächst der Anteil an Patienten, welche die für HoFH spezifischen Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, zusätzlich post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert abgeleitet. Ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl sollte für HoFH-Patienten in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt werden. Erreicht ein Patient konstant vor einer LA-Behandlung einen LDL-C-Plasmaspiegel von < 100 mg/dl, kann gemäß den Empfehlungen aus



dem Jahr 2019 die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (19). Erreicht ein Patient mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte konstant vor einer LA-Behandlung einen LDL-C-Plasmaspiegel von  $< 70$  mg/dl, kann ebenfalls die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden. Dasselbe gilt für pädiatrische Patienten, deren LDL-C-Spiegel auf  $< 135$  mg/dl gesenkt werden kann (19). Somit spiegelt der Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen, den Anteil der Patienten wider, die gemäß den aus dem Jahr 2019 für HoFH verfügbaren spezifischen Kriterien der DGfN eine LA benötigten, und ist daher als valide zu erachten.

Zusätzlich wurde der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllten bzw. die im Konsensusstatement aus dem Jahr 2023 genannten LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, post-hoc analysiert. Diese Zielwerte legen nahe, dass bei erwachsenen HoFH-Patienten in der Primärprävention 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  $< 70$  mg/dl erreicht. Dasselbe gilt für erwachsene Patienten in der Sekundärprävention, wenn ein LDL-C-Plasmaspiegel von  $< 55$  mg/dl erzielt werden kann, und für Kinder und Jugendliche bei einer Absenkung des LDL-C-Spiegels auf  $< 115$  mg/dl (6). Daher spiegelt der Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen, den Anteil der Patienten wider, die gemäß dem aktuellen medizinischen Standard eine LA benötigten, und ist daher ebenfalls als valide zu erachten.

#### *Patientenrelevanz*

Der Anteil der Patienten, die die Kriterien für die Anwendung einer LA erfüllen, ist aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH der beste Indikator, um die Vermeidung von Apherese in der klinischen Realität auf Basis der klinischen Studiendaten zu demonstrieren, da die Apherese in der klinischen Praxis abgesetzt oder weniger häufig angewendet werden würde, wenn ein Patient die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllt bzw. die LDL-C-Zielwerte erreicht. Wenn ein Patient diese Kriterien nicht erfüllt, wird eine LA-Behandlung auch nicht initiiert. Somit bildet der Anteil an Patienten, die die Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, direkt den Anteil an Patienten ab, bei denen eine LA notwendig ist. Wie in der Patientenrelevanz zur LDL-C-Reduktion erläutert, ist die Vermeidung einer LA aufgrund des zeitaufwendigen, invasiven Charakters der LA und der damit einhergehenden Belastung für Patienten von besonderer Bedeutung. Die Apheresefreiheit wurde auch seitens des G-BA im Beratungsgespräch 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 erfüllen, aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH als ein valider und patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

#### ***Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore***

##### *Operationalisierung*

Für die Erhebung des Endpunkts Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore wurde der validierte HADS-Fragebogen in der ELIPSE-HoFH

verwendet, welcher die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche erfasst.

Der Fragebogen war von den Patienten vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) auszufüllen. Die Erhebung der HADS erfolgte während der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag). Während der OLTP erfolgte die Erhebung an Tag 281 und an Tag 337 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen), nachdem die Patienten über ihre Lipidwerte informiert wurden.

### *Validität*

Die HADS ist eine von den Patienten selbst berichtete Skala zur Erfassung von Angst und depressiver Symptomatik bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen oder Beschwerden in nicht-psychiatrischen medizinischen Einrichtungen. Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien findet die HADS aufgrund des hohen Informationsgewinns bei einer gleichzeitig kurzen Bearbeitungszeit breite Anwendung und stellt ein verlässliches, valides Instrument dar (39, 87, 88).

Eine systematische Literaturrecherche von Bjelland et al. (2002) bestätigt die zweifaktorielle Struktur mit je einem Angst- und Depressionsfaktor (Cronbach's Alpha im Mittel .56). Die Faktoren sind nahezu identisch mit der ursprünglichen Skalenzuordnung der Items und klären somit gut 50 % der Varianz auf. Die beiden Subskalen sind hinreichend valide und änderungssensitiv. In den meisten Studien wurde ein optimales Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität erreicht. Der optimale Cut-Off-Wert liegt im Mittel bei  $\geq .8$  sowohl für die HADS-A als auch für die HADS-D (88). Die HADS weist zudem eine hohe Reliabilität auf: Das Cronbach's Alpha und die Split-Half-Reliabilitäten liegen für beide Subskalen jeweils bei .8. Die Re-testreliabilität liegt für Intervalle bis zu zwei Wochen bei  $> .8$  und nimmt gemäß der intendierten Änderungssensitivität bei längerer Intervalldauer auf etwa .7 ab. Die interne Konsistenz für die Gesamtskala bewegt sich zwischen .82 bis .90 (Cronbach's Alpha für HADS-A im Mittel .83 und für die HADS-D im Mittel bei .82) (39, 40).

Der HADS-Fragebogen stellt daher ein geeignetes Instrument dar, um die Schwere der Symptome und die Häufigkeit von Angst und depressiver Symptomatik bei somatischen Patienten zu beurteilen.

### *Patientenrelevanz*

Die Veränderung des HADS-Gesamtscores spiegelt die Veränderung der von den HoFH-Patienten berichteten Symptome Angst und Depression wider. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Ungewissheit über den Verlauf der Erkrankung, bzw. wann ein kardiovaskuläres Ereignis eintritt, für die Betroffenen eine andauernde Belastung dar, weshalb die Prävention und Kontrolle von kardiovaskulären Ereignissen infolge einer wesentlichen Senkung von LDL-C für HoFH-Patienten von unmittelbarer Relevanz ist (41, 42). Daher handelt es sich aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

#### *Operationalisierung*

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden in der ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt. Ein UE wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung 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 in der ELIPSE-HoFH und in der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 22.0 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 (60). Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist dabei abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Seitens des G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet von Evinacumab im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) nach § 8 AM-NutzenV die Analyse der UE und SUE als patientenrelevant bestätigt (3). 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 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7,5</sup> 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).

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

Die beiden im vorliegenden Modul 4A dargestellten klinischen Studien ELIPSE-HoFH und R1500-CL-1719 sind aufgrund erheblicher Unterschiede im Studiendesign nicht zur Durchführung einer Meta-Analyse geeignet. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

#### **ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629)**

Für die ELIPSE-HoFH-Studie war eine On-treatment-Analyse und eine PMM-Analyse als Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Endpunkte a priori vorgesehen:

- LDL-C-Reduktion: Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels;
- Veränderung der Apolipoproteine: Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels;
- Veränderung weiterer Blutlipide: Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels, Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels.

Für den Endpunkt „Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels“ war a priori ebenfalls eine On-treatment-Analyse geplant.

Bei der On-treatment-Analyse wurde die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse des zu untersuchenden Endpunkts überprüft, indem die ursprünglich festgesetzte Analysemethode des Endpunktes auf die mITT-Population angewendet wurde. Der Intent-to-treat-Estimand wurde dabei durch den On-Treatment-Estimand ersetzt, d.h. nur Werte, die während der On-treatment-Periode (1. Tag der Administration des Studienmedikaments in der DBTP bis

35 Tage nach der letzten Administration des Studienmedikaments) für den Endpunkt erhoben wurden, wurden für das MMRM berücksichtigt. Bei der PMM-Analyse wurde die Robustheit der mittels MMRM ermittelten Ergebnisse überprüft, indem der jeweilige Endpunkt zusätzlich mit einem Pattern-Mixture-Model analysiert wurde.

Um zusätzlich die Robustheit der Ergebnisse der für die ITT-Population durchgeführten Wirksamkeitsanalysen zu überprüfen sowie deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu erhöhen, wurden die jeweiligen endpunktspezifischen Analysemethoden post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit einer begleitenden Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet. Patienten mit ProbucoL-Therapie wurden dabei ausgeschlossen, da der Wirkstoff nur in Japan bei HoFH-Patienten zur Anwendung kommt (22). Patienten mit Lomitapid-Behandlung wurden ausgeschlossen, da Lomitapid nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist und somit nur in Einzelfällen bei HoFH-Patienten zur Anwendung kommt (13). Da es keinen Beleg für einen Wirksamkeitsunterschied der PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab bei HoFH-Patienten gibt, jedoch aus juristischen Gründen in Deutschland nur Evolocumab bei der Behandlung von HoFH-Patienten zum Einsatz kommt, wurde außerdem eine Analyse unter zusätzlichem Ausschluss aller Patienten mit Alirocumab-Behandlung durchgeführt (23-25). Die in diese Analysen einbezogenen Patienten erhielten somit eine in Deutschland verfügbare und angewandte maximal tolerierte lipidsenkende Therapie.

#### **R1500-CL-1719**

Für die Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **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 4.3.1.3.4).

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.*

### **ELIPSE-HoFH (R1500-CL1629)**

Tabelle 4-11 Patientenzahlen der in der ELIPSE-HoFH-Studie für den primären Endpunkt a priori definierten Subgruppen je Merkmal

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Patientenzahl Evinacumab</b>	<b>Patientenzahl Placebo</b>
Geschlecht	Männlich	19	11
	Weiblich	24	11
Alter	< 65 Jahre	35	22
	≥ 65 Jahre	8	0
Krankheitsschwere	Apheresezustand zur Randomisierung: Ja	14	8
	Apheresezustand zur Randomisierung: Nein	29	14
Region	Japan	6	4
	Rest der Welt	37	18
Ethnie	Weiß	31	17
	Schwarz oder Afroamerikanisch	2	0
	Asiatisch	6	4

Merkmal	Subgruppen	Patientenzahl Evinacumab	Patientenzahl Placebo
	Nicht spezifiziert	2	0
	Sonstige	2	1
Ethnizität	Hispanisch oder Latino	1	1
	Nicht hispanisch oder Latino	38	20
	Nicht spezifiziert	1	1
Baseline LDL-C-Spiegel	< 130 mg/dl LDL-C	9	5
	≥ 130 mg/dl LDL-C	34	17
HoFH-Genotyp	Homozygot	22	8
	Compound-heterozygot	12	8
	Heterozygot	2	1
	Andere	7	5
Rezeptor-negative Mutation in beiden <i>LDLR</i> -Allelen	Ja	38	6
	Nein	4	15
Rezeptor-negative Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen	Ja	5	7
	Nein	38	15
null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> -Allelen	Ja	15	5
	Nein	28	16
null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen	Ja	15	6
	Nein	28	16

Für den primären Endpunkt der Studie ELIPSE-HoFH „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ wurden a priori geplante Subgruppenanalysen nach den in Tabelle 4-11 aufgeführten Merkmalen durchgeführt. In diesem Dossier werden jedoch nur die Ergebnisse der a priori geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht dargestellt, da hier die Patientenzahlen ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen. Dies traf auf keine andere a priori geplante Subgruppenanalyse zu (vgl. Tabelle 4-11). Für alle anderen im Dossier dargestellten Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen nach Geschlecht post-hoc durchgeführt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels a priori geplanten und für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen dargestellt. HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp verfügen lediglich über einen nahezu funktionslosen LDL-R. Damit kommt es bei diesen Patienten



zumeist zu einem besonders schweren Krankheitsverlauf. Da alle verfügbaren lipidsenkenden Pharmakotherapien, die bei der HoFH zur Anwendung kommen, über eine erhöhte LDL-C-Entfernung aus dem Blut über den LDL-R wirken, bleiben diese Therapien für HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp zudem regelhaft wirkungslos. Um zu demonstrieren, dass Evinacumab auch bei diesen Patienten den LDL-C-Plasmaspiegel effektiv senken kann und somit einen besonders hohen medizinischen Bedarf in dieser Indikation deckt, werden diese Subgruppenanalysen explizit dargestellt. Ein statistischer Interaktionstest wurde zwar für die a priori geplante Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels durchgeführt, die Darstellung der für die verbleibenden Wirksamkeitsendpunkte post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation beschränkt sich jedoch auf die Ergebnisse der Patienten mit einer null/null-Mutation. Auf statistische Interaktionstests wurde hier aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einer null/null-Mutation in der Placebo-Gruppe (vgl. Tabelle 4-11) und der damit verbundenen limitierten Aussagekraft von Interaktionstests verzichtet. Da es keine medizinische Rationale für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von UE bei Patienten mit null/null-Genotyp unter Behandlung mit Evinacumab gibt, und um das Sicherheitsprofil von Evinacumab vollumfänglich über alle mit Evinacumab behandelten Patienten hinweg darzustellen, wurde außerdem für die Sicherheitsendpunkte auf eine gesonderte Analyse der Patienten mit null/null-Mutation gänzlich verzichtet.

### R1500-CL-1719

Tabelle 4-12: Patientenzahlen der in der R1500-CL-1719-Studie für den primären Endpunkt a priori definierten Subgruppen je Merkmal

Merkmal	Subgruppen	NE-Gruppe	CE-Gruppe
Geschlecht	Männlich	25	33
	Weiblich	20	37
Alter	< 65 Jahre	44	62
	≥ 65 Jahre	1	8
Jugendlich	Ja: < 18	12	2
	Nein ≥ 18	33	68
Ethnie	Weiß	30	49
	Schwarz oder Afroamerikanisch	2	2
	Asiatisch	3	9
	Nicht spezifiziert	7	4
	Sonstige	3	6
Ethnizität	Hispanisch oder Latino	2	4
	Nicht hispanisch oder Latino	36	63
	Nicht spezifiziert	7	3
Region	Japan	2	9

Merkmals	Subgruppen	NE-Gruppe	CE-Gruppe
	Rest der Welt	43	61
Apherese-Status zur Baseline	Ja	22	23
	Nein	23	47
Baseline LDL-C-Spiegel	< 130 mg/dl LDL-C	6	18
	≥ 130 mg/dl LDL-C	39	52
HoFH-Genotyp	Homozygot	22	33
	Compound-heterozygot	18	23
	Heterozygot	0	1
	Andere	4	12
Rezeptor-negative Mutation in beiden <i>LDLR</i> -Allelen	Ja	8	11
	Nein	36	56
Rezeptor-negative Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen	Ja	8	13
	Nein	36	56
null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> -Allelen	Ja	13	23
	Nein	31	44
null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i> - oder <i>LDLRAP1</i> -Allelen	Ja	13	24
	Nein	31	45

Für die primäre Wirksamkeitsanalyse in der Studie R1500-CL-1719 wurden für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ relativ zur Baseline a priori geplante deskriptive Subgruppenanalysen nach den in Tabelle 4-12 aufgeführten Merkmalen durchgeführt. Dabei wurde aufgrund des fehlenden Vergleichsarms auf die Durchführung von statistischen Interaktionstests und die detaillierte Darstellung im Dossier verzichtet.

Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen, die für Merkmale mit jeweils mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe durchgeführt wurden, sind in Anhang 4-G zu finden. Da die Patienten der Studie R1500-CL-1719 überwiegend aus der pivotalen RCT-Studie ELIPSE-HoFH stammten, in der hinsichtlich der Subgruppenmerkmale keine signifikanten Effekte zu beobachten waren, ist nicht zu erwarten, dass in der Studie R1500-CL-1719 eine bedeutende Effektmodifikation beobachtbar wäre.

#### 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 ist<sup>12</sup>.

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).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

*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.*
- *Genauere 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 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) <sup>a</sup>	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)	<b>Evinacumab-Gruppe:</b> Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie <b>Placebo-Gruppe:</b> 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
Nicht zutreffend.	

#### 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.*

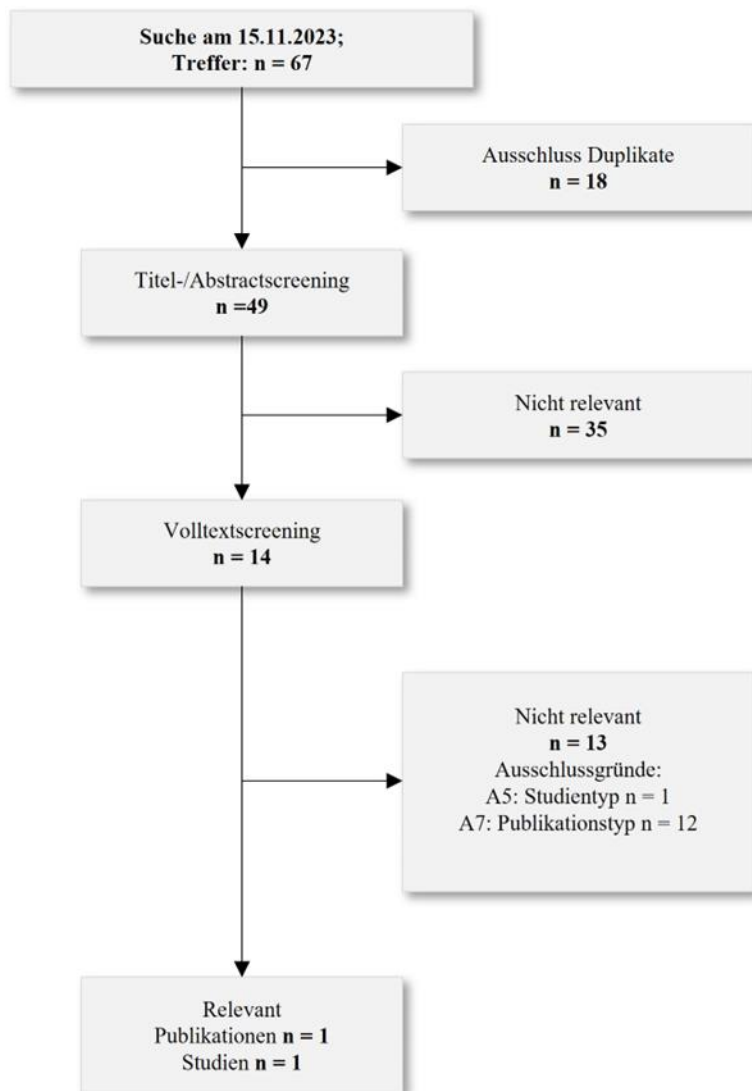


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 erfolgt 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 35 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 der Volltext auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien



überprüft. Im Ergebnis entspricht eine der im Volltext gesichteten Publikation 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 randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergab eine relevante Publikation (89), die sich auf die klinische Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH bezieht (Abbildung 4-1).

#### 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 <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ELIPSE-HoFH NCT03399786	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT03399786 (90) <b>EU Clinical Trials:</b> (91) <b>WHO ICTRP:</b> NCT03399786 (92) EUCTR2017-001388-19-FR (93) JPRN-jRCT2080224038 (94)	ja	ja	abgeschlossen
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

<b>Studie</b>	<b>Relevante Quellen<sup>a</sup></b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)</b>
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 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) <sup>e</sup></b>						
ELIPSE -HoFH NCT033 99786	ja	ja	nein	ja (45, 95)	ja (90) (91) NCT0339 9786 (92) EUCTR2 017-001388-19-FR (93) JPRN-jRCT2080 224038 (94)	ja (9)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<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> <p>e: Die Patienten im Kontrollarm der Studie ELIPSE-HoFH erhielten Placebo plus die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie. Daher handelt es sich bei der Studie ELIPSE-HoFH um eine aktiv kontrollierte Studie mit der zVT.</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
ELIPSE-HoFH	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, Phase 3	Jugendliche und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	<b>Evinacumab-Gruppe:</b> Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie <b>Placebo-Gruppe:</b> Placebo plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie	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)	Europa (Österreich, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Ukraine) Asien (Japan) Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) Afrika (Südafrika) Australien 01/2018 – 01/2020	<b>Primärer Endpunkt:</b> LDL-C-Reduktion (Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels, gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline, anhand des Anteils an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline und anhand der Veränderung des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline)  <b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b> Veränderung weiterer Blutlipide (Veränderung der Plasmaspiegel weiterer Blutlipide, gemessen als prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a))

	<p>und HDL-C relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline)</p> <p>Veränderung der Apolipoproteine (Veränderung der Plasmaspiegel von Apolipoproteinen gemessen anhand der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/A1 relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/A1 relativ zur Baseline)</p> <p>Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</p> <p>Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore</p>
--	--

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

Studie	Evinacumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ELIPSE-HoFH	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie plus konzentrierte Evinacumab-Lösung (150 mg/ml in sterilem Wasser), verdünnt in 250 ml 0,9 % NaCl-Lösung, verabreicht als intravenöse Infusion über 1 h, körpertgewichtsabhängige Dosierung (15 mg/kg), alle 4 Wochen	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie plus Placebo-Lösung, verdünnt in 250 ml 0,9 % NaCl-Lösung, verabreicht als intravenöse Infusion über 1 h, alle 4 Wochen	<p><b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie:</b> Alle Studienteilnehmer waren eingestellt auf eine maximal tolerierte Statin-, Ezetimib- und/oder PCSK9-Inhibitor-Therapie, es sei denn der Patient hatte eine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, geringem oder keinem Ansprechen auf die Therapie oder es gab andere dokumentierte Gründe. Die lipidmodifizierende Behandlung der Studienteilnehmer konnte auch andere lipidsenkende Therapien (im Folgenden weiter spezifiziert) inkl. Lipoprotein-Apherese beinhalten. Die medikamentöse Begleitbehandlung und die Frequenz der Lipoprotein-Apherese-Behandlungen der Patienten war über den gesamten Studienzeitraum vom Screening bis zum Studienende stabil zu halten (sofern umsetzbar).</p> <p><b>Zulässige Begleitbehandlung:</b> Die Einnahme aller Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel, von denen bekannt ist, dass sie die Serumlipide verändern, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Statine, Ezetimib, Fibrate, Niacin, Anionenaustauscherharze, rot fermentiertem Reis, Lomitapid, Mipomersen und PCSK9-Inhibitoren war zulässig, solange die Therapie vor dem ersten Screening-Besuch über einen definierten Zeitraum bereits stabil eingestellt war (6 Wochen für Fibrate, 8 Wochen für PCSK9-Inhibitoren, 12 Wochen für Lomitapid, 24 Wochen für Mipomersen, 4 Wochen für alle übrigen Therapien). Die Studienteilnehmer sollten für die Dauer der Studie ab dem Screening bis zum Ende der OLTP ihre medikamentöse Begleittherapie fortsetzen. Ebenso sollte die Frequenz der Lipoprotein-Apherese-Behandlungen bei Patienten, die eine solche Behandlung erhielten über den gesamten Studienzeitraum stabil gehalten werden.</p> <p>Patienten, die eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen erhalten haben, konnten eingeschlossen werden, wenn die Dosierung seit mindestens 12 Wochen vor dem ersten Screening-Besuch stabil war.</p> <p>Topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien gelten nicht als systemisch und waren erlaubt.</p> <p><b>Unzulässige Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische lipidmodifizierende Begleittherapie, die vor dem Screening nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war (6 Wochen bei Fibraten);</li> </ul>

Ausnahme: Teilnahme an Run-in-Periode zur Stabilisierung

- Begleitbehandlung mit Mipomersen, die vor dem Screening nicht mindestens 24 Wochen lang stabil war
- Begleitbehandlung mit Lomitapid (maximal verträgliche Dosis), die vor dem Screening (Woche -2) nicht mindestens 12 Wochen lang stabil war
- Kürzliches Absetzen von Lomitapid, das nicht mindestens 8 Wochen vor dem Screening erfolgte
- Begleitbehandlung mit einem PCSK9-Inhibitor, die vor dem Screening nicht mindestens 8 Wochen lang stabil war
- Lipoprotein-Apherese, die keinem 7 Tage ( $\pm 1$  Tag) oder 14 Tage ( $\pm 2$  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- / Nebennieren-erkrankung 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 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>				
n	43	22	65	0,1531
Mittelwert (SD)	44,3 (16,78)	36,7 (11,52)	41,7 (15,54)	
Median	41,0	39,5	41,0	
Min; Max	15; 75	12; 55	12; 75	
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>				
n	43	22	65	0,2089
≥ 12 bis < 18	1 (2,3)	1 (4,5)	2 (3,1)	
≥ 18 bis < 45	23 (53,5)	16 (72,7)	39 (60,0)	
≥ 45 bis < 65	11 (25,6)	5 (22,7)	16 (24,6)	
≥ 65 bis < 75	7 (16,3)	0	7 (10,8)	
≥ 75	1 (2,3)	0	1 (1,5)	
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>				
n	43	22	65	0,0436
< 65	35 (81,4)	22 (100)	57 (87,7)	
≥ 65	8 (18,6)	0	8 (12,3)	
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
n	43	22	65	0,7936
Männlich	19 (44,2)	11 (50,0)	30 (46,2)	
Weiblich	24 (55,8)	11 (50,0)	35 (53,8)	
<b>Ethnischer Hintergrund, n (%)</b>				
n	43	22	65	0,8535
Weiß	31 (72,1)	17 (77,3)	48 (73,8)	
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (4,7)	0	2 (3,1)	
Asiatisch	6 (14,0)	4 (18,2)	10 (15,4)	
Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner	0	0	0	
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0	
Nicht spezifiziert	2 (4,7)	0	2 (3,1)	
Sonstige	2 (4,7)	1 (4,5)	3 (4,6)	

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

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Ethnizität, n (%)</b>				
n	43	22	65	0,8440
Hispanisch oder Latino	1 (2,3)	1 (4,5)	2 (3,1)	
Nicht hispanisch oder Latino	38 (88,4)	20 (90,9)	58 (89,2)	
Nicht spezifiziert	4 (9,3)	1 (4,5)	5 (7,7)	
<b>Gewicht (kg)</b>				
n	43	22	65	0,3824
Mittelwert (SD)	73,3 (19,28)	71,5 (23,32)	72,7 (20,57)	
Median	71,0	66,7	70,0	
Min; Max	42; 124	48; 151	42; 151	
<b>Körpergröße (cm)</b>				
n	43	22	65	0,3974
Mittelwert (SD)	166,8 (8,71)	169,5 (11,84)	167,7 (9,88)	
Median	166,0	165,6	166,0	
Min; Max	151; 186	151; 198	151; 198	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>				
n	43	22	65	0,1720
Mittelwert (SD)	26,1 (5,86)	24,6 (5,69)	25,6 (5,80)	
Median	25,5	23,6	24,3	
Min; Max	18; 46	16; 40	16; 46	
<b>BMI-Gruppe (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
n	43	22	65	0,3492
< 30	32 (74,4)	19 (86,4)	51 (78,5)	
≥ 30	11 (25,6)	3 (13,6)	14 (21,5)	
a: p-Wert bestimmt mittels <i>Fisher's Exact-Test</i> für qualitative Daten und ANOVA-Test für Wilcoxon-Scores für kontinuierliche Daten.				

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika, ITT-Population- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid				ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab			
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	p-Wert <sup>a</sup>	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>								
n	31	18	49	0,3142	19	11	30	0,0387
Mittelwert (SD)	42,8 (15,4)	36,7 (12,1)	40,6 (14,5)		43,3 (15,6)	30,8 (11,4)	38,7 (15,3)	
Median	41	39	40		41	34	37	
Min; Max	15; 75	12; 55	12; 75		15; 75	12; 48	12; 75	
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>								
n	31	18	49	0,7484	19	11	30	0,4566
≥ 12 bis < 18	1 (3,2 %)	1 (5,6 %)	2 (4,1 %)		1 (5,3 %)	1 (9,1 %)	2 (6,7 %)	
≥ 18 bis < 45	18 (58,1 %)	12 (66,7 %)	30 (61,2 %)		10 (52,6 %)	9 (81,8 %)	19 (63,3 %)	
≥ 45 bis < 65	8 (25,8 %)	5 (27,8 %)	13 (26,5 %)		6 (31,6 %)	1 (9,1 %)	7 (23,3 %)	
≥ 65 bis < 75	3 (9,7 %)	0	3 (6,1 %)		1 (5,3 %)	0	1 (3,3 %)	
≥ 75	1 (3,2 %)	0	1 (2,0 %)		1 (5,3 %)	0	1 (3,3 %)	
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>								
n	31	18	49	0,2823	19	11	30	0,5195
< 65	27 (87,1 %)	18 (100 %)	45 (91,8 %)		17 (89,5 %)	11 (100 %)	28 (93,3 %)	
≥ 65	4 (12,9 %)	0	4 (8,2 %)		2 (10,5 %)	0	2 (6,7 %)	
<b>Geschlecht, n (%)</b>								
n	31	18	49	0,7665	19	11	30	1,0000
Männlich	13 (41,9 %)	9 (50,0 %)	22 (44,9 %)		9 (47,4 %)	5 (45,5 %)	14 (46,7 %)	

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

Eigenschaft	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid				ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab			
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	p-Wert <sup>a</sup>	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)	p-Wert <sup>a</sup>
Weiblich	18 (58,1 %)	9 (50,0 %)	27 (55,1 %)		10 (52,6 %)	6 (54,5 %)	16 (53,3 %)	
<b>Ethnischer Hintergrund, n (%)</b>								
n	31	18	49	0,0714	19	11	30	0,0816
Weiß	26 (83,9 %)	14 (77,8 %)	40 (81,6 %)		16 (84,2 %)	7 (63,6 %)	23 (76,7 %)	
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (6,5 %)	0	2 (4,1 %)		1 (5,3 %)	0	1 (3,3 %)	
Asiatisch	0	3 (16,7 %)	3 (6,1 %)		0	3 (27,3 %)	3 (10,0 %)	
Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner	0	0	0		0	0	0	
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0		0	0	0	
Nicht spezifiziert	2 (6,5 %)	0	2 (4,1 %)		1 (5,3 %)	0	1 (3,3 %)	
Sonstige	1 (3,2 %)	1 (5,6 %)	2 (4,1 %)		1 (5,3 %)	1 (9,1 %)	2 (6,7 %)	
<b>Ethnizität, n (%)</b>								
n	31	18	49	0,8292	19	11	30	1,0000
Hispanisch oder Latino	1 (3,2 %)	1 (5,6 %)	2 (4,1 %)		1 (5,3 %)	0	1 (3,3 %)	
Nicht hispanisch oder Latino	26 (83,9 %)	16 (88,9 %)	42 (85,7 %)		15 (78,9 %)	10 (90,9 %)	25 (83,3 %)	
Nicht spezifiziert	4 (12,9 %)	1 (5,6 %)	5 (10,2 %)		3 (15,8 %)	1 (9,1 %)	4 (13,3 %)	
<b>Gewicht (kg)</b>								

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

Eigenschaft	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid				ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco <sup>l</sup> und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab			
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	p-Wert <sup>a</sup>	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)	p-Wert <sup>a</sup>
n	31	18	49	0,2172	19	11	30	0,0067
Mittelwert (SD)	77,1 (18,5)	73,5 (25,1)	75,8 (21,0)		79,7 (17,4)	63,6 (11,3)	73,8 (17,2)	
Median	73	67	71		78	63	71	
Min; Max	47,3; 123,9	47,9; 150,9	47,3; 150,9		47,3; 120,9	47,9; 85,0	47,3; 120,9	
<b>Körpergröße (cm)</b>								
n	31	18	49	0,6331	19	11	30	0,3659
Mittelwert (SD)	167,4 (8,3)	169,8 (12,7)	168,3 (10,1)		168,9 (9,0)	165,2 (9,1)	167,6 (9,1)	
Median	168	166	166		168	165	166	
Min; Max	152,5; 182,0	151,4; 198,1	151,4; 198,1		155,0; 182,0	151,4; 178,0	151,4; 182,0	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>								
n	31	18	49	0,0744	19	11	30	0,0133
Mittelwert (SD)	27,3 (5,7)	25,2 (6,1)	26,5 (5,9)		27,6 (4,8)	23,5 (4,2)	26,1 (4,9)	
Median	26	24	25		27	23	25	
Min; Max	19,1; 46,4	16,3; 39,5	16,3; 46,4		19,1; 36,5	16,3; 33,1	16,3; 36,5	
<b>BMI-Gruppe (kg/m<sup>2</sup>)</b>								
n	31	18	49	0,4942	19	11	30	0,1987
< 30	22 (71,0 %)	15 (83,3 %)	37 (75,5 %)		12 (63,2 %)	10 (90,9 %)	22 (73,3 %)	
≥ 30	9 (29,0 %)	3 (16,7 %)	12 (24,5 %)		7 (36,8 %)	1 (9,1 %)	8 (26,7 %)	
a: p-Wert bestimmt mittels <i>Fisher's Exact-Test</i> für qualitative Daten und ANOVA-Test für Wilcoxon-Scores für kontinuierliche Daten.								

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Bestätigung der HoFH-Diagnose, n (%)</b>				
durch Genotypisierung	29 (67,4)	15 (68,2)	44 (67,7)	-
durch klinische Diagnose	14 (32,6)	7 (31,8)	21 (32,3)	
<b>Zeit seit der HoFH-Diagnose (Jahre)</b>				
n	43	22	65	-
Mittelwert (SD)	16,15 (14,57)	10,65 (12,54)	14,29 (14,06)	
Median	15,38	5,49	9,23	
Min; Max	0,0; 47,6	0,1; 38,0	0,0; 47,6	
<b>Genotyp, n (%)</b>				
Homozygot	22 (51,2)	8 (36,4)	30 (46,2)	0,7365
Compound Heterozygot	12 (27,9)	8 (36,4)	20 (30,8)	
Heterozygot	2 (4,7)	1 (4,5)	3 (4,6)	
Andere	7 (16,3)	5 (22,7)	12 (18,5)	
<b>Homozygote (LDLR), n (%)</b>				
n (%)	21 (48,8)	7 (31,8)	28 (43,1)	-
defective/defective	17 (39,5)	2 (9,1)	19 (29,2)	
negative/negative	4 (9,3)	5 (22,7)	9 (13,8)	
<b>Homozygote (LDLR-Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)</b>				
null/null	10 (23,3)	4 (18,2)	14 (21,5)	1,0000
Nicht null/null	11 (25,6)	3 (13,6)	14 (21,5)	
<b>Homozygote (LDLRAP1), n (%)</b>				
n (%)	1 (2,3)	1 (4,5)	2 (3,1)	-
negative/negative	1 (2,3)	1 (4,5)	2 (3,1)	
<b>Homozygote (LDLRAP1- Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)</b>				
null/null	0	1 (4,5)	1 (1,5)	1,0000
Nicht null/null	1 (2,3)	0	1 (1,5)	
<b>Compound Heterozygote (LDLR), n (%)</b>				
n (%)	12 (27,9)	8 (36,4)	20 (30,8)	-
defective/defective	6 (14,0)	6 (27,3)	12 (18,5)	
defective/negative	6 (14,0)	1 (4,5)	7 (10,8)	
negative/negative	0	1 (4,5)	1 (1,5)	
<b>Compound Heterozygote (LDLR- Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)</b>				

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

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)	p-Wert <sup>c</sup>
null/null	5 (11,6)	1 (4,5)	6 (9,2)	0,3246
Nicht null/null	7 (16,3)	7 (31,8)	14 (21,5)	
<b>Heterozygote (LDLR und APOB), n (%)</b>				
n (%)	2 (4,7)	1 (4,5)	3 (4,6)	-
defective (LDL-R)/ defective (APOB)	0	1 (4,5)	1 (1,5)	
negative (LDL-R)/ defective (APOB)	2 (4,7)	0	2 (3,1)	
<b>Negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen, n (%)</b>				
Ja	4 (9,3)	6 (27,3)	10 (15,4)	0,0710
Nein	38 (88,4)	15 (68,2)	53 (81,5)	
<b>null/null Mutation in beiden LDLR-Allelen, n (%)</b>				
Ja	15 (34,9)	5 (22,7)	20 (30,8)	0,4074
Nein	28 (65,1)	16 (72,7)	44 (67,7)	
<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,7498
Mittelwert (SD)	259,5 (172,40)	246,5 (153,71)	255,1 (165,21)	
Median	208,0	198,5	202,0	
Min; Max	46; 907	39; 605	39; 907	
<b>Apo-B (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,9723
Mittelwert (SD)	169,1 (82,75)	175,9 (98,76)	171,4 (87,78)	
Median	149,0	134,0	147,0	
Min; Max	55; 472	49; 455	49; 472	
<b>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,7237
Mittelwert (SD)	281,9 (172,61)	269,9 (157,81)	277,8 (166,60)	
Median	222,0	207,0	216,0	
Min; Max	70; 945	60; 661	60; 945	
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,9282
Mittelwert (SD)	325,6 (170,76)	315,9 (150,44)	322,3 (163,05)	
Median	262,0	254,5	255,0	
Min; Max	110; 971	130; 691	110; 971	
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,5281

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)	p-Wert <sup>c</sup>
Mittelwert (SD)	113,1 (68,39)	144,1 (144,54)	123,6 (100,71)	
Median	91,0	103,5	96,0	
Min; Max	37; 348	41; 723	37; 723	
<b>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,7237
Mittelwert (SD)	127,1 (32,02)	129,5 (34,20)	127,9 (32,53)	
Median	119,0	121,5	120,0	
Min; Max	75; 228	66; 208	66; 228	
<b>Apo-B/Apo-A1 (Verhältnis) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,5650
Mittelwert (SD)	1,45 (0,911)	1,56 (1,189)	1,49 (1,006)	
Median	1,32	1,11	1,26	
Min; Max	0,3; 5,9	0,3; 4,6	0,3; 5,9	
<b>Lp(a) (nmol/l) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,9227
Mittelwert (SD)	111,3 (114,40)	103,4 (109,43)	108,7 (111,95)	
Median	59,0	53,0	57,0	
Min; Max	5; 462	2; 472	2; 472	
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22	65	0,5696
Mittelwert (SD)	43,6 (14,91)	46,0 (16,08)	44,4 (15,23)	
Median	41,0	44,0	42,0	
Min; Max	17; 90	20; 72	17; 90	
<b>Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren, n (%)</b>				
Ja	38 (88,4)	21 (95,5)	59 (90,8)	-
Koronare Herzkrankheit	22 (51,2)	12 (54,5)	34 (52,3)	
Risikoäquivalente einer koronaren Herzkrankheit	10 (23,3)	1 (4,5)	11 (16,9)	
Hohes kardiovaskuläres Risiko <sup>a</sup>	23 (53,5)	12 (54,5)	35 (53,8)	
Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko <sup>b</sup>	20 (46,5)	10 (45,5)	30 (46,2)	
Primäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung	19 (44,2)	10 (45,5)	29 (44,6)	



<b>Eigenschaft</b>	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Gesamtpopulation (N = 65)</b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
Sekundäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung	24 (55,8)	12 (54,5)	36 (55,4)	
<p>a: Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko waren definiert als Patienten ohne sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.</p> <p>b: Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko waren definiert als Patienten mit KHK oder KHK-Risikoäquivalenten.</p> <p>c: p-Wert bestimmt mittels <i>Fisher's Exact-Test</i> für qualitative Daten und ANOVA-Test für Wilcoxon-Scores für kontinuierliche Daten.</p>				

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid				ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab			
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	p-Wert <sup>a</sup>	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Bestätigung der HoFH-Diagnose, n (%)</b>								
durch Genotypisierung	21 (67,7 %)	12 (66,7 %)	33 (67,3 %)	-	13 (68,4 %)	11 (100 %)	24 (80,0 %)	-
durch klinische Diagnose	10 (32,3 %)	6 (33,3 %)	16 (32,7 %)		6 (31,6 %)	0	6 (20,0 %)	
<b>Zeit seit der HoFH-Diagnose (Jahre)</b>								
n	31	18	49	-	19	11	30	-
Mittelwert (SD)	15,1 (14,7)	7,6 (9,8)	12,4 (13,5)		15,9 (14,1)	6,2 (5,4)	12,4 (12,5)	
Median	9,5	3,3	5,5		15,4	5,5	6,1	
Min; Max	0; 46	0,1; 36	0; 46		0; 46	0,1; 20	0; 46	
<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,5338	19	11	30	0,6826
Mittelwert (SD)	286,2 (193,8)	250,1 (168,2)	272,9 (183,8)		256,2 (155,4)	278,3 (176,0)	264,3 (160,6)	
Median	239	187	211		197	209	203	
Min; Max	46; 907	39; 605	39; 907		81; 662	39; 605	39; 662	
<b>Apo-B (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,6935	19	11	30	0,6358
Mittelwert (SD)	183,3 (91,9)	181,2 (107,8)	182,5 (96,9)		168,5 (74,0)	187,9 (98,4)	175,6 (82,7)	
Median	176	133	162		160	162	161	

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

Eigenschaft	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid				ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab			
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	p-Wert <sup>a</sup>	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)	p-Wert <sup>a</sup>
Min; Max	55; 472	49; 455	49; 472		68; 365	49; 402	49; 402	
<b>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,4781	19	11	30	0,7670
Mittelwert (SD)	310,7 (192,2)	275,9 (172,1)	297,9 (184)		279,7 (150,7)	305,5 (181,6)	289,2 (160,1)	
Median	276	199	248		216	248	232	
Min; Max	70; 945	60; 661	60; 945		91; 680	60; 661	60; 680	
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,5002	19	11	30	0,6206
Mittelwert (SD)	356,4 (188,7)	320,2 (162,8)	343,1 (178,8)		326,2 (149,0)	347,7 (167,8)	334,1 (153,6)	
Median	315	252	295		253	287	270,5	
Min; Max	110; 971	130; 691	110; 971		156; 738	130; 691	130; 738	
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,3453	19	11	30	0,1821
Mittelwert (SD)	123,8 (74,4)	162,6 (154,0)	138,1 (110,5)		118,1 (81,5)	191 (190,2)	144,8 (133,7)	
Median	92	112	104		91	105	100	
Min; Max	45; 348	45; 723	45; 723		45; 348	45; 723	45; 723	
<b>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,7794	19	11	30	0,5046
Mittelwert (SD)	131,6 (31,9)	127,3 (32,3)	130,0 (31,8)		131,9 (28,4)	122,3 (33,2)	128,4 (30,0)	
Median	127	126	127		127	123	125	
Min; Max	80; 228	66; 187	66; 228		98; 207	66; 187	66; 207	

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

Eigenschaft	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid				ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab			
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	p-Wert <sup>a</sup>	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Apo-B/Apo-A1 (Verhältnis) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,7166	19	11	30	0,5468
Mittelwert (SD)	1,5 (1,0)	1,7 (1,3)	1,6 (1,1)		1,4 (0,6)	1,8 (1,3)	1,5 (0,9)	
Median	1,4	1,1	1,3		1,3	1,4	1,3	
Min; Max	0,32; 5,90	0,32; 4,60	0,32; 5,90		0,35; 2,49	0,32; 4,06	0,32; 4,06	
<b>Lp(a) (mmol/l) zur Baseline</b>								
n	31	18	49	0,8682	19	11	30	0,1752
Mittelwert (SD)	120,0 (109,6)	113,9 (117,8)	117,8 (111,5)		140,3 (125,9)	75,7 (79,6)	116,6 (114,1)	
Median	89	65	75		135	43	58	
Min; Max	5; 420	2; 472	2; 472		5; 420	2; 264	2; 420	
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>								
n	18	31	49	0,8275	19	11	30	0,4009
Mittelwert (SD)	45,6 (14,8)	44,3 (16,1)	45,2 (15,2)		46,5 (12,5)	42,2 (16,4)	44,9 (14,0)	
Median	46,0	41,0	43,0		48,0	39,0	44,5	
Min; Max	24; 90	20; 70	20; 90		24; 72	20; 70	20; 72	
a: p-Wert bestimmt mittels <i>Fisher's Exact</i> -Test für qualitative Daten und ANOVA-Test für Wilcoxon-Scores für kontinuierliche Daten.								

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika, ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)
<b>Statintherapie zur Baseline, n (%)</b>			
Ja	41 (95,3)	20 (90,9)	-
<b>Atorvastatin Tagesdosis zur Baseline (mg), n (%)</b>			
10	1 (2,3)	0	-
20	0	0	-
40	8 (18,6)	2 (9,1)	-
80	15 (34,9)	3 (13,6)	-
Andere Dosis	1 (2,3)	1 (4,5)	-
<b>Rosuvastatin Tagesdosis zur Baseline (mg), n (%)</b>			
5	0	0	-
10	0	0	-
20	4 (9,3)	5 (22,7)	-
40	7 (16,3)	5 (22,7)	-
Andere Dosis	0	2 (9,1)	-
<b>Hochdosis-Statintherapie, n (%)</b>			
Ja	39 (90,7)	19 (86,4)	58 (89,2)
Ja, maximal tolerierte Dosis	37 (86,0)	19 (86,4)	56 (86,2)
Nein	4 (9,3)	3 (13,6)	7 (10,8)
Nein, aufgrund muskulärer Nebenwirkungen	3 (7,0)	0	3 (4,6)
Nein, aufgrund anderer Nebenwirkungen	0	0	0
Nein, aufgrund mangelnder Wirksamkeit	0	1 (4,5)	1 (1,5)
Nein, aufgrund zu erwartender Nebenwirkungen (z.B. kognitive Beeinträchtigung)	0	1 (4,5)	1 (1,5)
Nein, aufgrund anderer Gründe	1 (2,3)	1 (4,5)	2 (3,1)
<b>Nicht-Statin-LLT, n (%)</b>			
Ja	43 (100)	20 (90,9)	-
Ezetimib	33 (76,7)	16 (72,7)	-
Lomitapid	11 (25,6)	3 (13,6)	-
PCSK9-Inhibitor	34 (79,1)	16 (72,7)	-
Alirocumab	17 (39,5)	10 (45,5)	-

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)
Evolocumab	17 (39,5)	6 (27,3)	-
<b>Apherese, n (%)</b>			
Ja	14 (32,6)	8 (36,4)	22 (33,8)
<b>Apherese-Frequenz, n (%)</b>			
wöchentlich	7 (16,3)	5 (22,7)	12 (18,5)
zweiwöchentlich	7 (16,3)	3 (13,6)	10 (15,4)
dreiwöchentlich	0	0	0
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie laut Prüfarzt, n (%)</b>			
Ja	42 (97,7)	22 (100)	64 (98,5)
Nein	1 (2,3)	0	1 (1,5)
<b>Durchschnittliche Anzahl der Evinacumab- bzw. Placebo-Infusionen</b>			
n	21	44	-
Mittelwert (SD)	5,95 (0,21)	5,62 (1,16)	-
Median	6,00	6,00	-
Min; Max	5,0; 6,0	1,0; 6,0	-
<b>Durchschnittliche Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation oder Placebo (Wochen)</b>			
n	21	44	-
Mittelwert (SD)	24,14 (1,00)	22,78 (4,63)	-
Median	24,14	24,14	-
Min; Max	20,1; 25,7	4,1; 25,7	-
<b>Durchschnittliche Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation oder Placebo nach Kategorie (Wochen)</b>			
≥ 1 Tag bis < 4 Wochen	0	0	-
≥ 4 bis < 8 Wochen	0	1 (4,8)	-
≥ 8 bis < 12 Wochen	0	0	-
≥ 12 bis < 16 Wochen	0	0	-
≥ 16 bis < 20 Wochen	0	1 (4,8)	-
≥ 20 bis < 24 Wochen	6 (13,6)	2 (9,5)	-
≥ 20 Wochen	38 (86,4)	17 (81,0)	-
<b>Durchschnittliche Dauer einer Evinacumab- oder Placebo-Infusion (min)</b>			
n	44	21	-
Mittelwert (SD)	61,54 (3,29)	60,88 (2,16)	-
Median	60,08	60,00	-
Min; Max	55,7; 73,2	59,4; 69,5	-
<b>Durchschnittliche Anzahl an Tagen zwischen zwei Evinacumab- oder Placebo-Infusionen</b>			

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)
n	44	20	-
Mittelwert (SD)	28,56 (1,57)	29,49 (4,63)	-
Median	28,00	28,00	-
Min; Max	27,0; 35,3	26,4; 47,7	-
<b>Anzahl an unterbrochenen Infusionen</b>			
Unerwünschtes Ereignis	1 (2,3)	0	-
Equipment-Fehler	0	1 (4,8)	-
Andere	2 (4,5)	1 (4,8)	-

*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 ELIPSE-HoFH**

### ***Studienphasen***

Die Phase-3-Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei Patienten mit HoFH ab einem Alter von 12 Jahren.

Die Studie umfasste die folgenden Phasen:

- 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 vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 2-wöchige Screening-Phase;

- Eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Double-Blind Treatment Period, DBTP), für welche die Patienten 2:1 randomisiert wurden, um entweder Evinacumab (15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen) oder Placebo zu erhalten;
- Eine 24-wöchige offene Behandlungsphase (Open-Label Treatment Period, OLTP), während der alle Patienten mit Evinacumab in einer Dosierung von 15 mg/kg behandelt wurden;

Die Verabreichung des Studienmedikaments während der DBTP erfolgte im jeweiligen Studienzentrum, beginnend am Tag der Randomisierung (Tag 1) unmittelbar nach Abschluss der Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend). Alle Proben für die klinische Laboruntersuchung wurden den Studienteilnehmern vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Die letzte Dosis des Studienmedikaments wurde in Woche 20 verabreicht. Patienten, die eine lipidmodifizierende Therapie erhielten oder sich einer Lipoprotein-Apherese unterzogen, sollten während der gesamten Studiendauer vom Screening (Woche -2) bis zum Ende der OLTP (Woche 48) ein konstantes Regime der entsprechenden Therapie beibehalten.

Nach Abschluss der DBTP erhielten ab Woche 24 alle Patienten, unabhängig von der Zuweisung zu einer Behandlungsgruppe während der DBTP, Evinacumab (15 mg/kg i. v. alle vier Wochen) für 24 Wochen. Die letzte Dosis des Studienmedikaments wurde in Woche 44 verabreicht.

### ***Screening und Studieneinschluss***

#### *Einschlusskriterien*

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

1. Männlich oder weiblich, Alter  $\geq 12$  Jahre zum Zeitpunkt des Screenings;
2. Diagnose einer funktionellen HoFH durch mindestens einen der folgenden Punkte:
  - a) Dokumentierte funktionelle Mutation oder Mutationen in beiden LDL-R-Allelen; Patienten mit Null-Rezeptor-Mutationen auf beiden LDL-R-Allelen, d. h. null-null, waren zugelassen;
  - b) Vorhandensein von homozygoten oder Compound-heterozygoten Mutationen im APOB-Gen oder PCSK9-Gen; Patienten, die doppelt heterozygot waren, d. h. Mutationen auf verschiedenen Genen haben (z. B. LDL-R / PCSK9), und Patienten mit homozygoten LDLRAP1-Mutationen waren zugelassen;
  - c) Unbehandelt Gesamtcholesterin  $> 500$  mg/dl 12,93 (mmol/l) und Nüchtern-Triglyceride  $< 300$  mg/dl (3,39 mmol/l) und beide Elternteile mit dokumentiertem Gesamtcholesterin  $> 250$  mg/dl (6,47 mmol/l) oder Auftreten eines kutanen oder tendinösen Xanthoms vor dem 10. Lebensjahr;



3. Falls eine Lipoprotein-Apherese durchgeführt wurde, musste diese mindestens 3 Monate vor dem Screening begonnen worden sein und einem regelmäßigen Zeitplan alle 7 Tage ( $\pm 1$  Tag) oder 14 Tage ( $\pm 2$  Tage) folgen mit stabilen Parametern für mindestens 8 Wochen vor dem Screening (Woche -2);
4. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung von Klinikbesuchen und studienbezogenen Prozeduren;
5. Bereitschaft, die übliche fettarme oder herzgesunde Ernährung für die Dauer der Studie konsequent beizubehalten;
6. Unterzeichnete Einwilligungserklärung.

#### *Ausschlusskriterien*

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

1. LDL-C-Wert  $< 70$  mg/dl (1,81 mmol/l) beim Screening-Besuch;
2. Medizinische lipidmodifizierende Begleittherapie (falls zutreffend), die vor dem Screening (Woche -2) nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war (6 Wochen bei Fibraten, 8 Wochen bei PCSK9-Inhibitoren, 12 Wochen bei Lomitapid (maximal verträgliche Dosis), 24 Wochen bei Mipomersen);
3. Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend), die keinem regelmäßigen Schema alle 7 Tage ( $\pm 1$  Tag) oder 14 Tage ( $\pm 2$  Tage) folgte oder vor dem Screening (Woche -2) nicht mindestens 8 Wochen lang stabil war oder voraussichtlich in den nächsten 48 Wochen nicht stabil sein würde; Plasmaaustausch war nicht zulässig;
4. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln oder freiverkäuflichen Arzneimitteln, die bekanntermaßen Lipide beeinflussen, in einer Dosis/ Menge, die vor dem Screening (Woche -2) oder zwischen der Screening-Phase und dem Randomisierungsbesuch nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war;
5. Vorhandensein einer klinisch signifikanten, unkontrollierten endokrinen Erkrankung, die bekanntermaßen Serumlipide oder Lipoproteine beeinflusst; Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie erhielten, konnten eingeschlossen werden, wenn die Dosierung vor dem Screening mindestens 12 Wochen lang stabil war und das TSH-Level zum Screening-Zeitpunkt innerhalb des Normalbereichs des Zentrallabors lag;
6. Neudiagnostizierter (innerhalb von 3 Monaten vor dem Randomisierungsbesuch) Diabetes mellitus oder schlecht eingestellter Diabetes ( $HbA1c > 9\%$ );
7. Schwankendes Gewicht (Schwankung  $> 5$  kg) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening (Woche -2);

8. Beginn einer neuen Ernährungsweise oder wesentliche Veränderung einer bestehenden Ernährungsweise innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening;
9. 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 (Woche -2); topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien galten nicht als systemisch und waren daher zulässig;
10. Anwendung einer Östrogen- oder Testosterontherapie, es sei denn, die Behandlung war vor dem Screening mindestens 6 Wochen lang stabil und es waren keine Änderungen der Therapie während des Studienzeitraums geplant;
11. Systolischer Blutdruck  $> 160$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $> 100$  mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder zum Zeitpunkt des Randomisierungsbesuchs (Woche 0 / Tag 1);
12. Medizinische Vorgeschichte eines Herzinfarkts, einer instabilen Angina pectoris, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, einer Koronararterien-Bypass-Operation, einer perkutanen Koronarangioplastie, unkontrollierter Herzrhythmusstörungen, einer Carotis-Endarterektomie oder Implantation eines Stents in der Carotis, eines Schlaganfalls, einer transitorischen ischämischen Attacke, einer Herzklappenersatz-Operation, einer Carotis-Revaskularisation, einer endovaskulären Prozedur oder chirurgischer Eingriff bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening;
13. Medizinische Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse IV innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening;
14. Alter  $< 12$  Jahre zum Screening-Zeitpunkt;
15. Tanner-Stadium  $< 2$  zum Screening-Zeitpunkt;
16. Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von angemessen behandeltem Basalzell-Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom oder in situ Gebärmutterhalskrebs;
17. Anwendung eines aktiven Prüfpräparats (außer Alirocumab) innerhalb von einem Monat oder 5 Plasmahalbwertszeiten vor dem Screening, je nachdem, welcher Zeitraum länger war;
18. Bestimmte Erkrankungen/Situationen:
  - a) Jede klinisch bedeutsame Anomalie, die zum Screening-Zeitpunkt festgestellt wurde, und die nach dem Urteil eines Prüfarztes eine sichere Durchführung der

Studie ausgeschlossen hätte oder die Erhebung der Endpunkte eingeschränkt hätte;  
z. B. schwere systemische Krankheiten, Patienten mit kurzer Lebenserwartung;

b) Von einem Prüfarzt als ungeeignet für diese Studie angesehen, z. B. aus folgenden Gründen:

- Patienten, die nicht in der Lage waren, bestimmte Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen, z. B. geplante Besuche;
- Prüfarzte, Apotheker, Studienkoordinatoren, sonstiges Studienpersonal oder etwaige Angehörige, die direkt an der Durchführung des Studienprotokolls oder anderen Schritten beteiligt waren;
- Vorhandensein anderer tatsächlicher oder erwarteter Voraussetzungen (z. B. geografische oder soziale), die nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme des Patienten über die komplette Dauer der Studie hinweg einschränken könnten;

19. Folgende Laborbefunde während der Screening-Phase (ausgenommen Laborbefunde zum Zeitpunkt der Randomisierung):

- Positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/ oder Hepatitis-C-Antikörper (in Verbindung mit einer positiven HCV-RNA-PCR);
- Positiver Test auf Beta-Human Chorionic Gonadotropin im Serum oder Urin-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP);
- eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vom Zentrallabor berechnet);
- 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);
- TSH  $> 1,5$  x ULN des Zentrallabors (eine Wiederholung des Tests war zulässig) bei Patienten, die keine Schilddrüsenersatztherapie erhalten;

20. Bekannte Überempfindlichkeit auf mAb-Therapeutika;

21. Mitglied des Studienteams des klinischen Standorts und/oder dessen unmittelbarer Familie;

22. Schwangere oder stillende Frauen;

23. Sexuell aktive WOCBP (postmenopausale Frauen mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um nicht als Frauen im gebärfähigen Alter zu gelten; der postmenopausale Status wurde durch Messung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bestätigt; Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung waren nicht erforderlich bei Frauen mit dokumentierter Hysterektomie und/oder Oophorektomie), die nicht bereit waren, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Dauer der Studie und bis 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;
- Intrauterinpessar;
- 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;

24. Sexuell aktive Männer, die nicht bereit waren, während der Dauer der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine der folgenden Formen der medizinisch akzeptablen Verhütung anzuwenden:

- Vasektomie mit ärztlicher Bestätigung des chirurgischen Erfolgs;
- Konsequente Verwendung eines Kondoms;

Samenspenden waren während der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verboten.

25. Unterbringung in einer Einrichtung auf der Grundlage einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung;

26. Abhängigkeit vom Sponsor, Prüfarzt oder dem Studienzentrum.

#### *Ort der Durchführung*

Die Studie ELIPSE-HoFH wurde an insgesamt 30 Zentren in Europa, Asien, Nordamerika und Australien durchgeführt. Es wurden 75 Patienten gescreent und 65 Patienten randomisiert. 22 Patienten wurden an Standorten in der Europäischen Union (EU) behandelt (Österreich: 2 Patienten, Frankreich: 5 Patienten, Griechenland: 4 Patienten, Italien: 7 Patienten, Niederlande: 4 Patienten). 10 Patienten wurden in Japan behandelt. Die restlichen Patienten waren folgendermaßen verteilt: Australien: 4 Patienten, Kanada: 3 Patienten, Südafrika: 8 Patienten, Ukraine: 8 Patienten und Vereinigte Staaten von Amerika: 10 Patienten.

#### *Anzahl der Studienteilnehmer*

Insgesamt wurden für die Studie ELIPSE-HoFH 75 HoFH-Patienten gescreent und 65 Patienten randomisiert. Von den 10 Patienten, die nach dem Screening nicht randomisiert wurden, zogen 2 Patienten ihre Einwilligung zurück und 8 Patienten verletzten die Zulassungskriterien. 64/65 der eingeschlossenen Patienten (98,5 %) schlossen die 24-wöchige DBTP ab. Die anschließende OLTP bis Woche 48 nach Studienbeginn schlossen 62/64 der in diesem Studienabschnitt behandelten Patienten (96,9 %) ab.

#### *Patientendisposition*

Tabelle 4-25: Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IVRS in der Studie ELIPSE-HoFH (ITT-Population)

Stratifizierungsfaktor	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)
<b>Lipoprotein-Apherese, n (%)</b>			
n	43	22	65
Ja	14 (32,6)	8 (36,4)	22 (33,8)
Nein	29 (67,4)	14 (63,6)	43 (66,2)
<b>Region, n (%)</b>			
n	43	22	65
Japan	6 (14,0)	4 (18,2)	10 (15,4)
Rest der Welt	37 (86,0)	18 (81,8)	55 (84,6)

In der Tabelle 4-25 sind die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IVRS in der Studie ELIPSE-HoFH dargestellt. Die Randomisierung der Patienten in einem Verhältnis von 2:1 (Evinacumab / Placebo) wurde stratifiziert nach Apherese-Behandlungsstatus (Ja, Nein) und geografischer Region (Japan, Rest der Welt).

Die Stratifizierung nach dem Apherese-Behandlungsstatus wurde vorgenommen, um das Potenzial für eine erhöhte Variabilität der Lipide, die durch die Apherese entstehen könnte, zu verringern. In der Evinacumab-Gruppe erhielten 14/43 Patienten (32,6 %) eine Lipoprotein-Apherese, in der Placebo-Gruppe waren es 8/22 Patienten (36,4 %). Die Stratifizierung nach Region wurde vorgenommen, um eine ausgewogene Verteilung japanischer Patienten auf beide Behandlungsarme zu gewährleisten. In der Evinacumab-Gruppe kamen 6/43 Patienten (14,0 %) aus Japan und in der Placebo-Gruppe 4/22 Patienten (18,2 %). Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich ihres Lipoprotein-Apherese-Behandlungsstatus und ihrer Regionen gleichmäßig verteilt.

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

Tabelle 4-26: Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IVRS in der Studie ELIPSE-HoFH (ITT-Population, unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab)

Stratifizierungsfaktor	ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid			ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab		
	Evinacumab (N = 31)	Placebo (N = 18)	Gesamtpopulation (N = 49)	Evinacumab (N = 19)	Placebo (N = 11)	Gesamtpopulation (N = 30)
<b>Lipoprotein-Apherese, n (%)</b>						
n	31	18	49	19	11	30
Ja	7 (22,6 %)	7 (38,9 %)	14 (28,6 %)	6 (31,6 %)	6 (54,5 %)	12 (40,0 %)
Nein	24 (77,4 %)	11 (61,1 %)	35 (71,4 %)	13 (68,4 %)	5 (45,5 %)	18 (60,0 %)
<b>Region, n (%)</b>						
n	31	18	49	19	11	30
Japan	0	3 (16,7 %)	3 (6,1 %)	0	3 (27,3 %)	3 (10,0 %)
Rest der Welt	31 (100 %)	15 (83,3 %)	46 (93,9 %)	19 (100 %)	8 (72,7 %)	27 (90,0 %)

In der Tabelle 4-26 sind die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IVRS in der Studie ELIPSE-HoFH für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt.

In der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten aus der Evinacumab-Gruppe 7/31 Patienten (22,6 %) eine Lipoprotein-Apherese, in der Placebo-Gruppe waren es 7/18 Patienten (38,9 %). In der Evinacumab-Gruppe kamen 0/31 Patienten (0 %) aus Japan und in der Placebo-Gruppe 3/18 Patienten (16,7 %). Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen wiesen auch nach Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid hinsichtlich ihres Lipoprotein-Apherese-Behandlungsstatus und ihrer Regionen keine wesentlichen Unterschiede auf. In der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten aus der Evinacumab-Gruppe 6/19 Patienten (31,6 %) eine Lipoprotein-Apherese, in der Placebo-Gruppe waren es 6/11 Patienten (54,5 %). In der Evinacumab-Gruppe kamen 0/19 Patienten (0 %) aus Japan und in der Placebo-Gruppe 3/11 Patienten (27,3 %). Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen wiesen auch nach Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab hinsichtlich ihres Lipoprotein-Apherese-Behandlungsstatus und ihrer Regionen keine wesentlichen Unterschiede auf.

Tabelle 4-27: Darstellung der Disposition der Studienteilnehmer der Studie ELIPSE-HoFH

Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)
<b>Randomisierte Patienten (IVRS/IWRS), n (%)</b>			
Patienten, randomisiert (IVRS/IWRS)	43 (100)	22 (100)	65 (100)
Patienten, randomisiert (IVRS/IWRS), aber nicht behandelt	0	0	0
Patienten, randomisiert (IVRS/IWRS) und behandelt	43 (100)	22 (100)	65 (100)
<b>In der DBTP behandelte Patienten, n (%)</b>			
n	43	22	65
DBTP abgeschlossen (laut Prüfbogen)	43 (100)	21 (95,5)	64 (98,5)
DBTP abgeschlossen <sup>a</sup>	43 (100)	20 (90,9)	63 (96,9)
DBTP nicht abgeschlossen	0	1 (4,5)	1 (1,5)
<b>Gründe für den Abbruch der DBTP, n (%)</b>			



Eigenschaft	Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)	Gesamtpopulation (N = 65)
Rückzug der Einwilligung	0	1 (4,5)	1 (1,5)
<b>In der OLTP behandelte Patienten, n (%)</b>			
n	44	20	64
OLTP abgeschlossen (laut Prüfbogen)	43 (97,7)	19 (95,0)	62 (96,9)
OLTP abgeschlossen <sup>b</sup>	42 (95,5)	18 (90,0)	60 (93,8)
OLTP nicht abgeschlossen	1 (2,3)	1 (5,0)	2 (3,1)
<b>Gründe für den Abbruch der OLTP, n (%)</b>			
Schwangerschaft	1 (2,3)	0	1 (1,6)
Protokollverletzung	0	1 (5,0)	1 (1,6)
a: Patienten mit einer Behandlung mit dem Studienmedikament von $\geq 20$ Wochen und durchgeführtem Besuch in Woche 24.			
b: Patienten mit einer Behandlung mit dem Studienmedikament von $\geq 44$ Wochen und durchgeführtem Besuch in Woche 48.			

In Tabelle 4-27 ist die Disposition der Studienteilnehmer der Studie ELIPSE-HoFH dargestellt. Insgesamt wurden in der Studie ELIPSE-HoFH 65 Patienten (100 %) randomisiert und behandelt. Davon schlossen 64/65 Patienten (98,5 %) die 24-wöchige DBTP ab. 1/22 Patienten (1,5 %) aus der Placebo-Gruppe zog seine Einwilligung zurück, nachdem er eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte, und brach die Studie vorzeitig ab. Bei diesem Patienten wurde die Studie nicht als abgeschlossen betrachtet, da der Abschluss der Studie als eine Behandlung mit dem Studienmedikament von  $\geq 20$  Wochen und durchgeführtem Besuch in Woche 24 definiert war. Im Rahmen der OLTP erhielten insgesamt 64 Patienten Evinacumab. Davon schlossen 62/64 Patienten (96,9 %) die 24wöchige OLTP ab. 1/44 Patienten (2,3 %) aus der Evinacumab-Gruppe der DBTP brach die Behandlung aufgrund einer Schwangerschaft nach einer Dosis des Studienmedikaments in der OLTP ab. 1/20 Patienten (5,0 %) aus der Placebo-Gruppe der DBTP wurde aufgrund von Nichteinhaltung des Studienprotokolls während der OLTP von der Studie ausgeschlossen.

### **Interventionen**

#### *Evinacumab-Behandlung*

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie mit Evinacumab gemäß Produktinformation in körpergewichtsabhängiger Dosierung alle vier Wochen behandelt (1) (siehe Tabelle 4-19). Während der DBTP erhielten die Patienten die initiale Dosis Evinacumab an Tag 1 und die letzte Dosis in Woche 20. Während der OLTP wurde die erste Evinacumab-Dosis in Woche 24 (Tag 169) verabreicht und die letzte in Woche 44 (Tag 309). Dabei sollte jede Dosis innerhalb von  $\pm 7$  Tagen bezogen auf den ursprünglich geplanten Termin verabreicht werden.

*Begleitende pharmakologische lipidsenkende Therapien*

In Tabelle 4-24 sind wesentliche Aspekte der begleitenden pharmakologischen lipidsenkenden Therapien dargestellt, welche die Studienteilnehmer während der ELIPSE-HoFH-Studie erhalten haben. 64/65 Patienten (98,5 %) der gesamten Studienpopulation erhielten 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. War ein Patient beispielsweise nicht in der Lage, eine Hochdosis-Statintherapie zu erhalten, wurde dies vom Prüfarzt unter Angabe von Gründen (mangelnde Wirksamkeit, muskuläre Nebenwirkungen, zu erwartende Nebenwirkungen, andere Gründe) dokumentiert. Für fast alle Patienten kam demnach eine weitere Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht in Betracht. Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte lipidsenkende Therapie“ in der Studienpopulation der ELIPSE-HoFH-Studie adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-28: Begleitende lipidsenkende Therapien (ATC-Klassen und *Preferred Terms*) in der Studie ELIPSE-HoFH (Double-blind Safety Analysis Set)

ATC-Klasse <i>Preferred Terms</i>	Evinacumab (N = 44)	Placebo (N = 21)
<b>Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)</b>		
Ja	44 (100)	20 (95,2)
<b>HMG-CoA-Reduktasehemmer, n (%)</b>		
Ja	40 (90,9)	17 (81,0)
Rosuvastatin	10 (22,7)	11 (52,4)
Atorvastatin	22 (50,0)	4 (19,0)
Atorvastatin-Calcium-Trihydrat	1 (2,3)	1 (4,8)
Rosuvastatin-Calcium	1 (2,3)	1 (4,8)
Atorvastatin-Calcium	2 (4,5)	0
Pitavastatin-Calcium	3 (6,8)	0
Pravastatin	1 (2,3)	0
<b>Weitere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)</b>		
Ja	43 (97,7)	19 (95,2)
Ezetimib	33 (75,0)	16 (76,2)
Alirocumab	18 (40,9)	9 (42,9)
Evolocumab	17 (38,6)	6 (28,6)
Lomitapid	6 (13,6)	3 (14,3)
Colestilan	0	1 (4,8)
DHA; EPA	0	1 (4,8)
Omega-3-Fettsäuren	3 (6,8)	1 (4,8)

<b>ATC-Klasse</b> <i>Preferred Terms</i>	<b>Evinacumab</b> (N = 44)	<b>Placebo</b> (N = 21)
Probucol	3 (6,8)	1 (4,8)
Fischöl	1 (2,3)	0
Lomitapid mesilat	5 (11,4)	0
Omega-3-Fettsäureethylester	1 (2,3)	0
Phytosterole	1 (2,3)	0
<b>Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen, n (%)</b>		
Atorvastatin-Calcium/Ezetimib	1 (2,3)	2 (9,5)
<b>Fibrate, n (%)</b>		
Fenofibrinsäure	0	1 (4,8)
Fenofibrat	1 (2,3)	0
<b>Gallensäure bindende Mittel, n (%)</b>		
Colesevelam	2 (4,5)	0
<b>Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen in Kombination mit anderen Mitteln, n (%)</b>		
Amlodipin besilat/Atorvastatin-Calcium	1 (2,3)	0
<b>Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate, n (%)</b>		
Nikotinsäure	2 (4,5)	0
Tocopheryl Nikotinat	1 (2,3)	0
<b>Nahrungsergänzungsmittel, n (%)</b>		
Fischöl	2 (4,5)	0

In der Tabelle 4-28 sind die begleitenden lipidsenkenden Therapien nach ATC-Klassen und *Preferred Terms* dargestellt, welche bei den Studienteilnehmern der ELIPSE-HoFH Studie zur Anwendung kamen. Es erhielten 44/44 Patienten (100 %) in der Evinacumab-Gruppe und 20/21 Patienten (95,2 %) mindestens ein Mittel, welches den Lipidstoffwechsel beeinflusst. Eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern erfolgte in der Evinacumab-Gruppe bei 40/44 Patienten (90,9 %) und in der Placebo-Gruppe bei 17/21 Patienten (81,0 %). Am häufigsten wurden aus dieser Wirkstoffklasse Atorvastatin (Einsatz bei 22/44 Patienten (50,0 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 4/21 Patienten (19,0 %) in der Placebo-Gruppe) und Rosuvastatin (Einsatz bei 10/44 Patienten (22,7 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 11/21 Patienten (52,4 %) in der Placebo-Gruppe) angewandt.

Weitere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, wurden von 43/44 Patienten (97,7 %) in der Evinacumab-Gruppe und von 19/21 Patienten (90,5 %) in der Placebo-Gruppe eingenommen. Am häufigsten waren dabei Ezetimib (Einsatz bei 33/44 Patienten (75,0 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 16/21 Patienten (76,2 %) in der Placebo-Gruppe) und PCSK9-Inhibitoren (Einsatz bei 35/44 Patienten (79,6 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 15/21 Patienten (71,4 %) in der Placebo-Gruppe). Es wurden die PCSK9-Inhibitoren

Alirocumab (Einsatz bei 18/44 Patienten (40,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 9/21 Patienten (42,9 %) in der Placebo-Gruppe) und Evolocumab (Einsatz bei 17/44 Patienten (38,6 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 6/21 Patienten (28,6 %) in der Placebo-Gruppe) angewendet. Außerdem wurde Lomitapid bei 6/44 Patienten (13,6 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 3/21 Patienten (14,3 %) in der Placebo-Gruppe angewendet. Das Lomitapid mesilat kam bei 5/44 Patienten (11,4 %) in der Evinacumab-Gruppe zum Einsatz. Probucool erhielten in der Evinacumab-Gruppe 3/44 Patienten (6,8 %) und in der Placebo-Gruppe 1/22 Patienten (4,8 %). Aus der Wirkstoffklasse der Fibrat wurde bei 1/44 Patienten (2,3 %) aus der Evinacumab-Gruppe Fenofibrat eingesetzt und bei 1/21 Patienten (4,8 %) in der Placebo-Gruppe Fenofibrinsäure.

An Kombinationspräparaten mit Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, erhielten in der Evinacumab-Gruppe 1/44 Patienten (2,3%) und in der Placebo-Gruppe 2/21 Patienten (9,5 %) Atorvastatin-Calcium kombiniert mit Ezetimib und 1/44 Patienten (2,3 %) der Evinacumab-Gruppe erhielt zudem Amlodipin besilat kombiniert mit Atorvastatin-Calcium. Je 2/44 Patienten (4,5 %) der Evinacumab-Gruppe und kein Patient in der Placebo-Gruppe erhielten Colesevelam, Nikotinsäure oder Fischöl. 1/44 Patienten (2,3 %) der Evinacumab-Gruppe nahm zudem Tocopheryl Nikotinat ein, was von keinem Patienten der Placebo-Gruppe eingenommen wurde.

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es insgesamt keine wesentlichen Unterschiede in der Art der begleitenden pharmakologischen lipidsenkenden Therapie. 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.

#### *Sonstige Begleitmedikation*

Tabelle 4-29: Begleitmedikation mit Ausnahme von lipidsenkenden Therapien (ATC-Klassen) in der Studie ELIPSE-HoFH (Double-blind Safety Analysis Set)

ATC-Klasse	Evinacumab (N = 44)	Placebo (N = 21)
Patienten mit mind. einer Begleitmedikation, n (%)	37 (84,1)	16 (76,2)
Analgetika, n (%)	20 (45,5)	9 (42,9)
Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen, n (%)	13 (29,5)	8 (38,1)
Vitamine, n (%)	10 (22,7)	8 (38,1)
Antianämika, n (%)	7 (15,9)	7 (33,3)
Antibiotika zur systemischen Anwendung, n (%)	7 (15,9)	5 (23,8)
Antithrombotische Mittel, n (%)	6 (13,6)	5 (23,8)

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

ATC-Klasse	Evinacumab (N = 44)	Placebo (N = 21)
Antiphlogistika und Antirheumatika, n (%)	10 (22,7)	4 (19,0)
Anästhetika, n (%)	1 (2,3)	3 (14,3)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung, n (%)	6 (13,6)	3 (14,3)
Husten- und Erkältungsmittel, n (%)	3 (6,8)	3 (14,3)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, n (%)	4 (9,1)	3 (14,3)
Psychoanaleptika, n (%)	2 (4,5)	3 (14,3)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, n (%)	1 (2,3)	2 (9,5)
Diuretika, n (%)	2 (4,5)	2 (9,5)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen, n (%)	1 (2,3)	2 (9,5)
Rhinologika, n (%)	4 (9,1)	2 (9,5)
Ophthalmika, n (%)	1 (2,3)	2 (9,5)
Psycholeptika, n (%)	6 (13,6)	2 (9,5)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, n (%)	3 (6,8)	2 (9,5)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, n (%)	2 (4,5)	1 (4,8)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung, n (%)	0	1 (4,8)
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, n (%)	3 (6,8)	1 (4,8)
Herztherapeutika, n (%)	1 (2,3)	1 (4,8)
Mittel gegen Obstipation, n (%)	2 (4,5)	1 (4,8)
Antidiabetika, n (%)	1 (2,3)	1 (4,8)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika, n (%)	0	1 (4,8)
Mineralstoffe, n (%)	3 (6,8)	1 (4,8)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, n (%)	5 (11,4)	1 (4,8)
Andere Dermatika, n (%)	0	1 (4,8)
Periphere Vasodilatoren, n (%)	0	1 (4,8)
Schilddrüsenpräparate, n (%)	5 (11,4)	1 (4,8)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen, n (%)	2 (4,5)	1 (4,8)
Unbestimmte Phytotherapie und traditionelle Medizin, n (%)	1 (2,3)	1 (4,8)

ATC-Klasse	Evinacumab (N = 44)	Placebo (N = 21)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, n (%)	1 (2,3)	0
Antiepileptika, n (%)	1 (2,3)	0
Antihämorrhagika, n (%)	1 (2,3)	0
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc., n (%)	1 (2,3)	0
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, n (%)	1 (2,3)	0
Gallen- und Lebertherapie, n (%)	1 (2,3)	0
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, n (%)	1 (2,3)	0
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, n (%)	1 (2,3)	0
Muskelrelaxanzien, n (%)	1 (2,3)	0
Andere Gynäkologika, n (%)	1 (2,3)	0
Hals- und Rachentherapeutika, n (%)	1 (2,3)	0
Unkodiert n (%)	1 (2,3)	0
Impfstoffe, n (%)	1 (2,3)	0

In der Tabelle 4-29 sind die Begleitmedikationen nach ATC-Klassen der Studienpopulation der ELIPSE-HoFH-Studie mit Ausnahme der lipidsenkenden Therapien dargestellt. Während der Studie erhielten in der Evinacumab-Gruppe 37/44 Patienten (84,1 %) und in der Placebo-Gruppe 16/21 Patienten (76,2 %) eine Begleitmedikation, die nicht zu den lipidsenkenden Therapien zu zählen ist. Analgetika erhielten dabei in der Evinacumab-Gruppe 20/44 Patienten (45,5 %) und in der Placebo-Gruppe 9/21 Patienten (42,9 %). In der Evinacumab-Gruppe wurden 13/44 Patienten (29,5 %) und in der Placebo-Gruppe 8/21 Patienten (38,1 %) mit Mitteln bei Säure-bedingten Erkrankungen behandelt. Vitamine nahmen 10/44 Patienten (22,7 %) in der Evinacumab-Gruppe und 8/21 Patienten (38,1 %) in der Placebo-Gruppe ein. Eine Therapie mit Antiphlogistika und Antirheumatika erfuhren in der Evinacumab-Gruppe 10/44 Patienten (22,7 %) und in der Placebo-Gruppe 4/21 Patienten (19,0 %). Die nicht-lipidsenkenden Begleitmedikationen waren insgesamt zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und wurden den Patienten während der Studie entsprechend des medizinischen Bedarfs zur Verfügung gestellt.

*Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation*

Tabelle 4-30: Bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie ELIPSE-HoFH (Randomisierte Patienten)

<b>Protokollabweichung</b>	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>
Patienten mit einer bedeutenden Protokollabweichung bei der Begleitmedikation, n (%)	6 (14,0)	2 (9,1)
Begleitende Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor, welche nicht mind. 8 Wochen vor Screening stabil war, n (%)	3 (7,0)	0
Begleitende lipidsenkende Therapie, welche nicht mindestens 4 Wochen vor Screening stabil war, n (%)	3 (7,0)	0
Begleitende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden	1 (2,3)	2 (9,1)
Begleitende Therapie mit Schilddrüsenpräparaten, welche nicht über den Studienzeitraum stabil gehalten wurde, n (%)	1 (2,3)	0

In der Tabelle 4-30 sind bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie ELIPSE-HoFH dargestellt. Es kam insgesamt in der Evinacumab-Gruppe bei 6/43 Patienten (14,0 %) und in der Placebo-Gruppe bei 2/22 Patienten (9,1 %) zu einer bedeutenden Protokollabweichung bei der Begleitmedikation. Bei je 3/43 Patienten (7,0 %) war die begleitende Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor nicht über 8 Wochen vor dem Screening stabil oder die begleitende lipidsenkende Therapie war nicht über 4 Wochen vor dem Screening konstant. In der Placebo-Gruppe kam es bei keinem Patienten zu einer solchen Protokollabweichung. Diese Protokollabweichungen legen nahe, dass auch während der DBTP Anpassungen der Begleittherapie vorgenommen wurden, wenn diese medizinisch notwendig waren.

In der Evinacumab-Gruppe erhielten zudem 1/43 Patienten (2,3 %) und in der Placebo-Gruppe 2/22 Patienten (9,1 %) eine begleitende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden. Zu einer Therapie mit Schilddrüsenpräparaten, welche nicht über den gesamten Studienzeitraum stabil gehalten wurde, kam es in der Evinacumab-Gruppe bei 1/44 Patienten (2,3 %) und in der Placebo-Gruppe bei keinem Patienten.

*Begleitende nicht-pharmakologische lipidsenkende Therapien und Prozeduren*

In Tabelle 4-24 sind die begleitenden nicht-pharmakologischen lipidsenkenden Therapien und Prozeduren dargestellt, welche die Studienteilnehmer während der ELIPSE-HoFH-Studie erfahren haben. Zu Studienbeginn bekamen insgesamt 22/65 Patienten (33,8 %) aus der gesamten Studienpopulation eine Lipoprotein-Apherese-Behandlung. Da der Lipoprotein-

Apherese-Behandlungsstatus ein Stratifizierungsfaktor war, war der Anteil der Patienten, die eine Lipoprotein-Apherese-Behandlung erhielten, zwischen den beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich (14/43 Patienten (32,6 %) der Evinacumab-Gruppe und 8/22 Patienten (36,4 %) der Placebo-Gruppe). Eine wöchentliche Behandlung erhielten 7/43 Patienten (16,3 %) aus der Evinacumab-Gruppe und 5/22 Patienten (22,7 %) aus der Placebo-Gruppe. 7/43 Patienten (16,3 %) aus der Evinacumab-Gruppe sowie 3/22 Patienten (13,6 %) aus der Placebo-Gruppe erhielten eine zweiwöchentliche Behandlung. Damit war die Apherese-Frequenz in beiden Gruppen vergleichbar. Insgesamt gab es keinen nennenswerten Unterschied in der Anzahl oder Häufigkeit der Lipoprotein-Apherese-Behandlung zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien und Prozeduren*

Tabelle 4-31: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ELIPSE-HoFH (Double-blind Safety Analysis Set)

<b>Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>Evinacumab (N = 44)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>
<b>Mindestens eine begleitende nicht-pharmakologische Therapie, n (%)</b>		
Ja, n (%)	7 (15,9)	4 (19,0)
<b>Untersuchungen, n (%)</b>		
Ja	4 (9,1)	1 (4,8)
Angiokardiogramm	1 (2,3)	0
Computertomogramm	1 (2,3)	0
Echokardiogramm	1 (2,3)	0
Belastungselektrokardiogramm	1 (2,3)	0
Magnetresonanztomographie des Herzens	1 (2,3)	0
Transiente Elastographie	0	1 (4,8)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe, n (%)</b>		
Ja	4 (9,1)	4 (19,0)
Angioplastie	0	1 (4,8)
Aortenklappenersatz	0	1 (4,8)
Zahnoperation	1 (2,3)	0
Myopiekorrektur	1 (2,3)	0
Nasenoperation	1 (2,3)	0
Perkutane koronare Intervention	0	1 (4,8)
Konsultation eines Spezialisten	1 (2,3)	0
Zahnextraktion	0	1 (4,8)

In der Tabelle 4-31 sind begleitende nicht-pharmakologische Therapien dargestellt, welche die Patienten während der Studie ELIPSE-HoFH erhalten haben. Es kam insgesamt in der



Evinacumab-Gruppe bei 7/44 Patienten (15,9 %) und in der Placebo-Gruppe bei 4/21 Patienten (19,0 %) zur Anwendung von begleitenden nicht-pharmakologischen Therapien bzw. Prozeduren. Untersuchungen wurden in der Evinacumab-Gruppe bei 4/44 Patienten (9,1 %) und in der Placebo-Gruppe bei 1/21 Patienten (2,3 %) durchgeführt. Dabei wurde je 1/44 Patienten (2,3 %) in der Evinacumab-Gruppe via Angiokardiogramm, Computertomogramm, Echokardiogramm, Belastungselektrokardiogramm oder Magnetresonanztomographie des Herzens untersucht. In der Placebo-Gruppe erhielt 1/21 Patienten (4,8 %) eine transiente Elastographie.

Chirurgische und medizinische Eingriffe wurden in der Evinacumab-Gruppe bei 4/44 Patienten (9,1 %) und bei 4/21 Patienten (19,0 %) der Placebo-Gruppe durchgeführt. Dabei wurde in der Evinacumab-Gruppe bei je 1/44 Patienten (2,3 %) eine Zahnoperation, Myopiekorrektur, Nasenoperation oder eine Konsultation eines Spezialisten vorgenommen. In der Placebo-Gruppe wurde bei je 1/21 Patienten (4,8 %) eine Angioplastie, ein Aortenklappenersatz, eine perkutane koronare Intervention oder eine Zahnextraktion durchgeführt.

### ***Zeitraum und Datenschnitte***

Der erste Patient wurde am 18. Januar 2018 in die Studie ELIPSE-HoFH aufgenommen. Der letzte Patient schloss am 10. Juni 2019 die 24-wöchige DBTP ab. Der im Dossier dargelegte finale Datenschnitt („*database lock date*“) der DBTP wurde am 29. Juli 2019 vorgenommen. Die 24-wöchige OLTP schloss der letzte Patient am 26. November 2019 ab. Der im Dossier dargelegte finale Datenschnitt („*database lock date*“) der OLTP wurde am 16. Januar 2020 vorgenommen.

### ***Analysepopulationen***

#### ***Die Intention-To-Treat (ITT) -Population***

Die ITT-Population enthält alle randomisierten Patienten, die während der DBTP mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten in der ITT-Population werden entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert.

#### ***Die modified ITT (mITT) -Population***

Die mITT-Population enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments 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 von mindestens einem Messwert 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 während der DBTP bis zur Woche 24. Der Zeitraum für die Wirksamkeitsuntersuchung ist definiert als der Zeitraum von der ersten Verabreichung des

Studienmedikaments in der DBTP bis zu 35 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments der DBTP oder bis zur ersten Dosis des Studienmedikaments in der OLTP, je nachdem, was früher eintritt.

Die Patienten in der mITT-Population werden entsprechend der durch die Randomisierung zugeteilten Behandlungsgruppe analysiert. Die mITT-Population unterscheidet sich in der ELIPSE-HoFH-Studie nicht von der ITT-Population.

#### *Das Double-Blind Safety Analysis Set (DB SAF)*

Das DB SAF-Set wird für die Analyse der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt und entspricht der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis oder einen Teil der Dosis des Studienmedikaments in der DBTP erhalten hat. Die Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung (Placebo oder Evinacumab) ausgewertet. Darüber hinaus:

- Enthält das SAF-Set randomisierte Patienten, bei denen unklar ist, ob sie das Studienmedikament erhalten haben.
- Bei Patienten, die während der Studie das Studienmedikament aus mehr als einer Behandlungsgruppe erhalten haben, wird Evinacumab als Behandlungsgruppe für die As-Treated-Analyse herangezogen.

#### *Das Open-Label Safety Analysis Set (OL SAF)*

Das OL SAF-Set, welches für die Analyse der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt wird, enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments in der OLTP erhalten haben.

#### *Pharmacokinetic Analysis Set (PK)*

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

#### *Anti-Evinacumab Antibody Analysis Set (ADA)*

Das ADA-Set enthält alle randomisierten Patienten, die eine Studienbehandlung erhalten haben und bei denen mindestens ein auswertbares ADA-Ergebnis nach der ersten Dosis der Studienbehandlung vorliegt.

#### *Quality-of-Life Analysis Set*

Das Quality-of-Life Analysis Set enthält alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Studienbehandlung erhielten, mit einer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung. Ferner galt für die entsprechenden Skalen:

- Für die Analyse des EQ-5D wurden Patienten eingeschlossen, für die mindestens ein Score nach dem Studienbeginn vorlag.

- In die Analyse der HADS für jede Subskala (Angst und Depression) bzw. den Gesamtscore wurden Patienten eingeschlossen, wenn mindestens eine Subskala bzw. ein Gesamtscore nach der Baseline verfügbar war.

## **Patientencharakteristika**

### ***Demografische Charakteristika zur Baseline***

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline der ELIPSE-HoFH-Studie ist in Tabelle 4-21 dargestellt. Insgesamt wurden 65 Patienten randomisiert. Männliche (30/65 Patienten, 46,2 %) und weibliche (35/65 Patienten, 53,8 %) Patienten wurden in gleichen Anteilen in die Studie eingeschlossen ( $p = 0,7936$ ).

Das Durchschnittsalter der randomisierten Patienten bei Studienbeginn betrug 41,7 Jahre ( $SD = 15,54$ ; Median = 41,0), mit einer Altersspanne von 12 bis 75 Jahren. Insgesamt gehörten 2/65 Patienten (3,1 %) zur Alterskategorie der  $\geq 12$ - bis  $< 18$ -Jährigen. In der Evinacumab-Gruppe waren zudem 8/43 Patienten (18,6 %)  $\geq 65$  Jahre alt, während in der Placebo-Gruppe alle 22/22 Patienten (100 %)  $< 65$  Jahren waren ( $p = 0,0436$ ). Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war zwischen den beiden Behandlungsgruppen jedoch vergleichbar ( $p = 0,1531$ ).

Das Durchschnittsgewicht der in der Studie ELIPSE-HoFH eingeschlossenen Patienten betrug zu Studienbeginn 72,7 kg ( $SD = 20,57$ ; Median = 70,0), die Durchschnittsgröße lag bei 167,7 cm ( $SD = 9,88$ ; Median = 166,0) und der mittlere Body Mass Index (BMI) bei 25,6 kg/m<sup>2</sup> ( $SD = 5,80$ ; Median = 24,3). Die Patienten der ELIPSE-HoFH-Studie waren außerdem überwiegend weiß (48/65 Patienten, 73,8 %). 10/65 Patienten (15,4 %) waren asiatischer Herkunft. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (58/65 Patienten, 89,2 %). Insgesamt waren die Behandlungsgruppen zu Studienbeginn hinsichtlich der demografischen Charakteristika vergleichbar.

### ***Demografische Charakteristika zur Baseline – ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid***

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline der ELIPSE-HoFH-Studie ist für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid in Tabelle 4-21 dargestellt. Insgesamt 49 Patienten waren Teil dieser Population. Patienten (männlich, 22/49 Patienten, 44,9 %) und Patientinnen (weiblich, 27/49 Patienten, 55,1 %) waren auch hier gleich häufig vertreten.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Population bei Studienbeginn betrug 40,6 Jahre ( $SD = 14,5$ ; Median = 40), mit einer Altersspanne von 12 bis 75 Jahren. Insgesamt gehörten 2/49 Patienten (4,1 %) zur Alterskategorie der  $\geq 12$ - bis  $< 18$ -Jährigen, wobei je ein Patient in einer der beiden Behandlungsgruppen vertreten war. In der Evinacumab-Gruppe waren zudem 4/31 Patienten (12,9 %)  $\geq 65$  Jahre alt, während in der Placebo-Gruppe alle 18/18 Patienten (100 %)  $< 65$  Jahren waren. Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar ( $p = 0,3142$ ).

Das Durchschnittsgewicht der in der Population eingeschlossenen Patienten betrug zu Studienbeginn 77,8 kg (SD = 21,0; Median = 71), die Durchschnittsgröße lag bei 168,3 cm (SD = 10,1; Median = 166) und der mittlere Body Mass Index (BMI) bei 26,5 kg/m<sup>2</sup> (SD = 5,9; Median = 25). Die Patienten der Population waren außerdem überwiegend weiß (40/49 Patienten, 81,6 %). 3/49 Patienten (6,1 %) waren asiatischer Herkunft und 2/49 Patienten (4,1 %) waren schwarz oder afroamerikanisch. Die Mehrheit der Population war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (42/49 Patienten, 85,7 %). Insgesamt waren die Behandlungsgruppen auch nach Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid zu Studienbeginn hinsichtlich der demografischen Charakteristika vergleichbar.

### ***Demografische Charakteristika zur Baseline – ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab***

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline der ELIPSE-HoFH-Studie ist für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool, Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-21 dargestellt. Insgesamt 30 Patienten waren Teil dieser Population. Patienten (männlich, 14/30 Patienten, 46,7 %) und Patientinnen (weibliche, 16/30 Patienten, 53,3 %) waren hier ebenfalls in gleichen Anteilen in die Studie eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Studienbeginn betrug 38,7 Jahre (SD = 15,3; Median = 37), mit einer Altersspanne von 12 bis 75 Jahren. Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war mit 43,3 Jahren (SD = 15,6; Median = 41) in der Evinacumab-Gruppe und 30,8 Jahren (SD = 11,6; Median = 34) in der Placebo-Gruppe zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich (p = 0,0387). Die Krankheitscharakteristika unterschieden sich trotz dieses Unterschiedes jedoch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (siehe nachfolgender Abschnitt). Es gehörten zudem von den insgesamt 2/30 Patienten (6,7 %) aus Alterskategorie der  $\geq 12$ - bis  $< 18$ -Jährigen je ein Patient zu einer der beiden Behandlungsgruppen und beide Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der Verteilung auf die Altersgruppen  $< 65$  Jahre und  $\geq 65$  Jahre vergleichbar (p = 0,5195).

Das Durchschnittsgewicht der in dieser Population eingeschlossenen Patienten betrug zu Studienbeginn 73,8 kg (SD = 17,2; Median = 71), wobei es auch hier einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (Evinacumab-Gruppe: 79,7 kg (SD = 17,4; Median = 78); Placebo-Gruppe: 63,6 kg (SD = 11,3; Median = 63); p = 0,0067). Entsprechend war der durchschnittliche BMI zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls unterschiedlich (Evinacumab-Gruppe: 27,6 kg/m<sup>2</sup> (SD = 4,8; Median = 27); Placebo-Gruppe: 23,5 kg/m<sup>2</sup> (SD = 4,3; Median = 23); p = 0,0133). Es besteht jedoch kein beschriebener Zusammenhang zwischen Körpergewicht und der Schwere der Ausprägung einer HoFH. Zusätzlich besteht ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem BMI eines Patienten und seinem LDL-C-Plasmaspiegel (96). Es ist also nicht von einem Einfluss des Körpergewichts oder des BMI der Studienteilnehmer auf die Studienergebnisse auszugehen.

Die Durchschnittsgröße der Patienten lag in dieser Population bei 167,6 cm (SD = 9,1; Median = 166). Die Patienten der Population waren außerdem überwiegend weiß

(23/30 Patienten, 76,7 %). 3/30 Patienten (10,0 %) waren asiatischer Herkunft und 1/30 Patient (3,3 %) war schwarz oder afroamerikanisch. Die Mehrheit der Population war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (25/30 Patienten, 83,3 %).

### ***Krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline***

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist für die gesamte Studienpopulation in Tabelle 4-22 dargestellt. Die Patienten konnten entweder aufgrund einer HoFH-Diagnose anhand von klinischen Parametern oder anhand einer vor Studienbeginn durchgeführten Genotypisierung an der Studie teilnehmen. 44/65 Patienten (67,7 %) wurden durch Genotypisierung diagnostiziert und 21/65 Patienten (32,3 %) anhand von klinischen Kriterien. Die Anteile in den beiden Behandlungsgruppen spiegeln jeweils die Verteilung der Diagnosemethoden in der Gesamtpopulation wider: In der Evinacumab-Gruppe wurden 29/43 Patienten (67,4 %) durch Genotypisierung diagnostiziert und 14/43 Patienten (32,6 %) durch klinische Kriterien. In der Placebo-Gruppe wurden 15/22 Patienten (68,2 %) durch Genotypisierung diagnostiziert und 7/22 Patienten (31,8 %) anhand von klinischen Kriterien. Die jüngste HoFH-Diagnose wurde bei Studienbeginn gestellt, die älteste HoFH-Diagnose bestand schon seit 47,6 Jahren.

Die durchschnittliche Zeit, die zu Studienbeginn seit der HoFH-Diagnose vergangen war, betrug für die gesamte Studienpopulation jedoch 14,3 Jahre (SD = 14,1; Median = 9,3). 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 (4, 7). Die Zeit seit der Diagnose spiegelt also für diese Patientenpopulation annäherungsweise die Zeit wider, die die Patienten bereits eine lipidsenkende Therapie erhalten. Da die Diagnose in der Studienpopulation im Median 9,3 Jahre zurückliegt, ist davon auszugehen, dass über die Zeit seit der Diagnose bei den Studienteilnehmern bereits eine sorgfältige Optimierung des individuellen Therapieregimes erfolgte und sie somit bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten.

Die Angaben zu den krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid bzw. Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab sind in Tabelle 4-23 dargestellt und mit der ITT-Population vergleichbar. Für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid betrug die durchschnittliche Zeit, die zu Studienbeginn seit der HoFH-Diagnose vergangen war, 12,4 Jahre (SD = 13,5; Median = 5,5). Die jüngste HoFH-Diagnose wurde bei Studienbeginn gestellt, die älteste HoFH-Diagnose bestand schon seit 46 Jahren. Für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab betrug die durchschnittliche Zeit, die zu Studienbeginn seit der HoFH-Diagnose vergangen war, ebenfalls 12,4 Jahre (SD = 12,5; Median = 6,1).

### *Blutlipide zur Baseline*

In der DBTP der ELIPSE-HoFH-Studie betrug der mittlere berechnete LDL-C-Wert aller eingeschlossenen Patienten der ITT-Population zur Baseline 255,1 mg/dl (SD = 165,21; Median = 202,0). Der mittlere berechnete LDL-C-Wert zur Baseline lag für die Evinacumab-Gruppe bei 259,5 mg/dl (SD = 172,40; Median = 208,0) und für die Placebo-Gruppe bei 246,5 mg/dl (SD = 153,71; Median = 198,5). Alle weiteren gemessenen Lipidparameter zur Baseline unterschieden sich ebenfalls nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen ( $p \geq 0,5281$ ). Gemessen wurden ApoB, ApoA1, das Verhältnis ApoB/ApoA1, HDL-C, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und Lp(a).

In der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid betrug während der DBTP der mittlere berechnete LDL-C-Wert in dieser Population zur Baseline 272,9 mg/dl (SD = 183,8; Median = 211). Der mittlere berechnete LDL-C-Wert zur Baseline lag für die Evinacumab-Gruppe bei 286,2 mg/dl (SD = 193,8; Median = 239) und für die Placebo-Gruppe bei 250,1 mg/dl (SD = 168,2; Median = 187). Alle weiteren gemessenen Lipidparameter zur Baseline unterschieden sich ebenfalls nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen ( $p \geq 0,3453$ ). Gemessen wurden Apo-B, Apo-A1, das Verhältnis Apo-B/Apo-A1, HDL-C, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und Lp(a).

Für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab betrug der mittlere berechnete LDL-C-Wert in der DBTP zur Baseline 264,3 mg/dl (SD = 160,6; Median = 203). Der mittlere berechnete LDL-C-Wert zur Baseline lag für die Evinacumab-Gruppe bei 256,2 mg/dl (SD = 155,4; Median = 197) und für die Placebo-Gruppe bei 278,3 mg/dl (SD = 176,0; Median = 209). Alle weiteren gemessenen Lipidparameter zur Baseline unterschieden sich ebenfalls nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen ( $p \geq 0,1752$ ). Gemessen wurden Apo-B, Apo-A1, das Verhältnis Apo-B/Apo-A1, HDL-C, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und Lp(a).

### *Genotypisierung der eingeschlossenen HoFH-Patienten*

Die HoFH wird durch Mutationen in den vier Genen *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* und/oder *LDLRAP1* ausgelöst, welche stets eine Beeinträchtigung der LDL-Aufnahme über den LDL-Rezeptor zur Folge haben. Die Mutationen können dabei homozygot, compound-heterozygot oder doppelt heterozygot auftreten.

Alle Patienten der Studie 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 Heterozygote. In der Gesamtpopulation der Studie ELIPSE-HoFH wurden 30/65 Patienten (46,2 %) als homozygot identifiziert. 20/65 Patienten (30,8 %) waren compound-heterozygot und 3/65 Patienten (4,6 %) heterozygot. Bei 12/65 Patienten (18,5 %) wurden andere Genotypen festgestellt. Die

verschiedenen Genotypen waren gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt ( $p = 0,7365$ ).

Dabei traten bei den Patienten homozygote Mutationen im *LDLR*-Gen (21/43 Patienten (48,8 %) in der Evinacumab-Gruppe und 7/22 Patienten (31,8 %) in der Placebo-Gruppe) oder im *LDLRAP1*-Gen (1/43 Patienten (2,3 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/22 Patienten (4,5 %) in der Placebo-Gruppe) auf. Eine compound-heterozygote Mutation trat in der Studienpopulation innerhalb des *LDLR*-Gens auf (12/43 Patienten (27,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und 8/22 Patienten (36,4 %) in der Placebo-Gruppe). Ein heterozygoter Genotyp kam bei den Patienten unter Beteiligung des *LDLR*-Gens und des *APOB*-Gens vor (2/43 Patienten (4,7 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/22 Patienten (4,5 %) in der Placebo-Gruppe).

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).

Ein null/null-Genotyp wurde in der Studienpopulation für Träger einer homozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (10/43 Patienten (23,3 %) in der Evinacumab-Gruppe und 4/22 Patienten (18,2 %) in der Placebo-Gruppe), für Träger einer homozygoten Mutation im *LDLRAP1*-Gen (1/22 Patienten (4,5 %) in der Placebo-Gruppe) und für Träger einer compound-heterozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (5/43 Patienten (11,6 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/22 Patienten (4,5 %) in der Placebo-Gruppe) festgestellt. Bei diesen Patienten lagen somit Belege für eine minimale Restaktivität des LDL-R von  $< 15$  % vor.

Eine negativ/negativ-Mutation wurde ebenfalls für Träger einer homozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (4/43 Patienten (9,3 %) in der Evinacumab-Gruppe und 5/22 Patienten (22,7 %) in der Placebo-Gruppe), für Träger einer homozygoten Mutation im *LDLRAP1*-Gen (1/43 Patienten (2,3 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/22 Patienten (4,5 %) in der Placebo-Gruppe) und für Träger einer compound-heterozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (1/22 Patienten (4,5 %) in der Placebo-Gruppe) identifiziert. Bei diesen Patienten lagen somit Mutationen vor, die nahelegten, dass die Patienten nicht über einen funktionalen LDL-R verfügten.

Somit lag bei einem großen Teil der Studienpopulation der ELIPSE-HoFH-Studie eine Mutation vor, die mit einer besonders schweren Ausprägung der HoFH in Verbindung steht (null/null-Genotyp: 21/65 Patienten (32,3 %); negativ/negativ-Genotyp: 11/65 Patienten (16,9 %)). Auch nach dieser Einteilung in null/null und negativ/negativ waren die verschiedenen Genotypen gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt ( $p \geq 0,0710$ ).

### *Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren*

In der Evinacumab-Gruppe zeigten 38/43 Patienten (88,4 %) eine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren, während dies bei 21/43 Patienten (95,5 %) in der Placebo-Gruppe zutraf. In der Evinacumab-Gruppe wiesen 22/43 Patienten (51,2 %) eine KHK bzw. 10/43 Patienten (23,3 %) ein koronares Risikoäquivalent einer KHK auf. In der Placebo-Gruppe lag die Anzahl der Patienten mit einer KHK bei 12/22 Patienten (54,5 %) bzw. bei 1/22 Patienten (4,5 %) lag ein koronares Risikoäquivalent vor. Die Evinacumab-Gruppe unterteilte sich in 23/43 Patienten (53,5 %) mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und 20/43 Patienten (46,5 %) mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko. In der Placebogruppe verteilte sich die entsprechende Einstufung in 12/22 Patienten (54,5 %) mit einem hohen und in 10/22 Patienten (45,5 %) mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko. Eine primäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung erfolgte in der Evinacumab-Gruppe bei 19/43 Patienten (44,2 %) und in der Placebo-Gruppe bei 10/22 Patienten (45,5 %). Eine sekundäre Prävention eines kardiovaskulären Ereignisses erfuhren in der Evinacumab-Gruppe 24/43 Patienten (55,8 %) und in der Placebo-Gruppe 12/22 Patienten (54,5 %).

Insgesamt zeigte sich, dass sich die Patienten der Evinacumab-Gruppe und Placebo-Gruppe in ihren Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn sehr ähnlich waren und es keine starken Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Die Studienteilnehmer zeigten zu Beginn der ELIPSE-HoFH-Studie insgesamt betrachtet die für die HoFH charakteristischen, stark erhöhten LDL-C-Spiegel, trotz einer bereits zu Studienbeginn erfolgten maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Dies zeigt, dass es sich bei der Studienpopulation der Studie ELIPSE-HoFH ausschließlich um Patienten handelte, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung, mit oder ohne Lipoprotein-Apherese, ausgeschöpft worden war. Darunter waren auch Patienten mit Genotypen, die mit einer besonders schweren Ausprägung der HoFH assoziiert sind.

### ***Behandlungscharakteristika zur Baseline***

Eine Übersicht der behandlungsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-24 dargestellt. Die Anzahl und Dauer der Infusionen der Studienmedikation war im Allgemeinen in beiden Behandlungsgruppen gleich. Die mittlere Anzahl der Infusionen betrug in der Evinacumab-Gruppe 5,95 Infusionen (SD = 0,211; Median = 6,00) und in der Placebo-Gruppe 5,62 Infusionen (SD = 1,161; Median = 6,00). Die mittlere Infusionsdauer in der Evinacumab-Gruppe war mit 61,54 min (SD = 3,29; Median = 60,08) ähnlich wie in der Placebo-Gruppe mit 60,88 min (SD = 2,16; Median = 60,00), ebenso wie die Anzahl der Tage zwischen den Infusionen (Evinacumab-Gruppe: 28,56 Tage (SD = 1,572); Placebo-Gruppe: 29,5 Tage (SD = 4,632)).

Infusionsunterbrechungen traten sowohl in der Evinacumab-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe auf. Bei 1/44 Patienten (2,3 %) der Evinacumab-Gruppe wurde die Infusion aufgrund einer Nebenwirkung der Behandlung unterbrochen, während bei 2/44 Patienten eine Infusionsunterbrechung aufgrund anderer Gründe dokumentiert wurde. In der Placebo-Gruppe gab es bei 1/20 Patienten (4,8 %) eine Infusionsunterbrechung aufgrund eines Equipment-



Fehlern und bei 1/20 Patienten (4,8 %) aufgrund anderer Gründe. Trotz der Infusionsunterbrechungen wurde in allen Fällen die volle Dosis des Studienmedikaments verabreicht. In der gesamten DBTP war der Anteil der Patienten mit unterbrochenen Infusionen insgesamt gering (< 10 %) und die Infusionen wurden bei allen Patienten erfolgreich abgeschlossen.

Die durchschnittliche Exposition gegenüber der Studienmedikation betrug bei der Evinacumab-Gruppe 24,14 Wochen (SD = 1,00; Median = 24,14) und bei der Placebo-Gruppe 22,78 Wochen (SD = 4,63; Median = 24,14). Insgesamt 38/44 Patienten (86,4 %) in der Evinacumab-Gruppe und 17/22 Patienten (81,0 %) in der Placebo-Gruppe schlossen die DBTP mit  $\geq 20$  Wochen Behandlung mit der Studienmedikation ab.

## **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, anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 und anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24;
- Veränderung weiterer Blutlipide: Veränderung der Plasmaspiegel weiterer Blutlipide, gemessen als prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline;
- Veränderung der Apolipoproteine: Veränderung der Plasmaspiegel von Apolipoproteinen, gemessen anhand der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von Apo-B/A1 relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von Apo-B/A1 relativ zur Baseline;
- Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen;
- Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore.

### ***Sicherheit***

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE);

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach Kausalität;
- Anti-drug Antibody (ADA)-Status der Studienteilnehmer.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

In der Studie ELIPSE-HoFH wurden 64 Patienten in 30 Studienzentren in 12 verschiedenen Ländern randomisiert ihrer Studienmedikation zugeteilt. 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. In beiden Studienarmen war die Mehrzahl der Patienten zudem weiß (31/43 Patienten (72,1 %) in der Evinacumab-Gruppe und 17/22 Patienten (77,3 %) in der Placebo-Gruppe).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH auf den deutschen Versorgungskontext ist hoch. So wurden alle eingeschlossenen Patienten in 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 HoFH-Patienten im deutschen Versorgungskontext vereinbar (4, 6, 10). Die Patienten, für die eine Lipoprotein-Apherese im Sinne der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie notwendig war, haben in einer der europäischen EAS-Leitlinie entsprechenden Frequenz von einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen diese Behandlung erhalten (4, 6). 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 medikamentöse lipidsenkende Begleittherapie enthielt, wie in Deutschland üblich, bei den meisten Patienten Statine (Evinacumab-Gruppe: 40/44 Patienten (90,9 %); Placebo-Gruppe: 17/21 Patienten (81,0 %)), Ezetimib (Evinacumab-Gruppe: 33/44 Patienten (75,0 %); Placebo-Gruppe: 16/21 Patienten (76,2 %)) und einen PCSK9-Inhibitor (Evinacumab-Gruppe: 34/43 Patienten (79,1 %); Placebo-Gruppe: 16/21 Patienten (72,7 %)) (13). Hierbei ist hervorzuheben, dass sich die Wirksamkeit von Evolocumab und Alirocumab bei HoFH-Patienten nicht unterscheidet und lediglich aus juristischen Gründen ausschließlich Evolocumab bei HoFH-Patienten in Deutschland zum Einsatz kommt (23-25).

Lomitapid ist zwar nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird allerdings dennoch in Einzelfällen bei HoFH-Patienten in Deutschland angewendet (13). Lomitapid/ Lomitapid mesilat kam in der ELIPSE-HoFH-Studie bei 14/65 Patienten (21,5 %) zum Einsatz. Eine Therapie mit Probucool erhielten während der Studie 4/65 Patienten (6,2 %). Probucool steht für eine Therapie der HoFH in Deutschland nicht zur Verfügung und ist nur Patienten in Japan zugänglich (22). Allerdings war bei der LDL-C-Reduktion in der ELIPSE-HoFH-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen japanischen Patienten und Patienten aus dem Rest der Welt zu beobachten ( $p = 0,3914$ ), was darauf hinweist, dass Probucool einen zu vernachlässigenden Einfluss auf den LDL-C-Spiegel der Studienteilnehmer hatte (45). Alle weiteren Medikamente, die als begleitende lipidsenkende Therapie in der ELIPSE-HoFH-Studie eingesetzt wurden (u.a.

Omega-3-Fettsäuren, Colesevelam Colestilan, Fischöl), stehen auch in Deutschland zur Verfügung.

Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer war laut Studienprotokoll über den gesamten Studienzeitraum stabil zu halten. 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 dieser Umstand der realen Versorgungssituation in Deutschland. Wie eine Auswertung der Protokollabweichungen zeigte, wurde dennoch analog zu einer realen Versorgungssituation eine Anpassung des Therapieregimes vorgenommen, wenn eine Veränderung der Begleittherapie medizinisch notwendig war.

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich zu erhöhen, wurden Post-hoc-Analysen aller Endpunkte für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Probuco- und/oder Lomitapid-Therapie und unter Ausschluss von Patienten, die eine Therapie mit Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, durchgeführt. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 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 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELIPSE-HoFH DBTP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde klinische Studie der Phase 3. Es kann deshalb auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Evinacumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Lipoprotein-Apherese und Region. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Evincumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch die Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar.

Die Studienteilnehmer, die leitenden Prüfarzte und das Personal des Studienzentrums sowie der Sponsor blieben während der gesamten DBTP (bis zu Woche 24) verblindet. Erhobene Endpunktdaten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial hätten beeinflussen können.

Nach Ende der DBTP zu Woche 24 folgte die einarmige 24-wöchige OLTP. Da für diesen Studienabschnitt alle behandelten Patienten unverblindet Evinacumab erhielten, ist für diesen Studienabschnitt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen.

#### **4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
<b>Mortalität</b>	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit ≥ 30 % bzw. ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	X <sup>2</sup>	-
	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Laborparametrisch ermittelter LDL-C-Plasmaspiegel	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 160 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 120-130 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
	Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
	Lipoprotein-Apherese erfüllen	(Sekundärprävention)		
	Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X <sup>2</sup>	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		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 <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen;</li> </ul>	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes;</li> <li>Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen.</li> </ul>		
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
X: Endpunkt wurde erhoben; X <sup>1</sup> : primärer Endpunkt; X <sup>2</sup> : sekundärer Endpunkt; X <sup>S</sup> : Sicherheitsendpunkt; X <sup>P</sup> : post-hoc Endpunkt				

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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  $\geq 3$ ) 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.

#### 4.3.1.3.2 LDL-C-Reduktion – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts LDL-C-Reduktion - RCT

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></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. Zudem wurde der Behandlungsunterschied zwischen der Evinacumab- und der Placebo-Gruppe anhand von Responderanalysen ermittelt, bezogen auf den Anteil an Patienten mit <math>\geq 30\%</math> bzw. <math>\geq 50\%</math> Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 und bezogen auf den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert <math>&lt; 100</math> mg/dl bzw. <math>&lt; 70</math> mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24.</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 der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag), sowie an den Tagen 15, 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 3</math> Tagen), 113, 141 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag). Während der OLTP wurden die Proben an den Tagen 197, 225, 253, 281, 309 und 337 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) entnommen.</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. Die Anteile an Patienten mit <math>\geq 30\%</math> bzw. <math>\geq 50\%</math> Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bzw. einem LDL-C-Wert <math>&lt; 100</math> mg/dl bzw. <math>&lt; 70</math> mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 wurden anhand der laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegel bestimmt.</p> <p><b>Datenanalyse DBTP</b></p> <p><b>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 24 relativ zur Baseline</b></p> <p>Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes relativ zur Baseline ist definiert als:  <math>100 \times (\text{LDL-C-Wert} - \text{LDL-C-Wert zur Baseline}) / \text{LDL-C-Wert zur Baseline}</math>.</p> <p>Für den doppelblinden Vergleich zwischen der Evinacumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe wurde die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes in Woche 24 gegenüber dem Wert zur Baseline in der ITT-Population mit einem <i>Mixed-Effect-Model With Repeated Measures</i> (MMRM) analysiert. Alle Post-Baseline-Daten, die innerhalb des Zeitfensters von Woche 2 bis Woche 24 für die Wirksamkeitsanalyse verfügbar waren, wurden für die Analyse verwendet. Fehlende Daten wurden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region), Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung <math>\times</math> Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren <math>\times</math> Messzeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline-LDL-C-Wert (berechnet) und Interaktion Baseline-LDL-C-Wert <math>\times</math> Messzeitpunkt.</p> <p>Dieses Modell wurde mit der <i>Statistical Analysis System (SAS) Mixed Procedure</i> mit einer unstrukturierten Korrelationsmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Fehler berechnet. Die Parameter wurden mithilfe der eingeschränkten Maximum-Likelihood-Methode mit dem</p>

Newton-Raphson-Algorithmus ermittelt. Die Nenner-Freiheitsgrade wurden unter Zuhilfenahme der Satterthwaite-Approximation bestimmt. Dieses Modell lieferte für beide Behandlungsgruppen für den Baseline-LDL-C-Wert adjustierte LS-Mittelwerte inkl. Standardfehler (SE) zu Woche 24. Der Vergleich beider Behandlungsgruppen erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges'  $g$  (inkl. 95 %-KI) wurde *post-hoc* mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor  $J$  bestimmt.

***Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24***

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels zur Woche 24 in der DBTP wurde abgeleitet von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert zur Woche 24. Fehlende Werte wurden multipel imputiert. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der ITT-Population wurden anhand eines nach IVRS-Strata (Lipoprotein-Apherese und Region) stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline-LDL-C-Wert analysiert. OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurden mit dem SAS-MIANALYZE-Verfahren anhand von Rubin's Formulae berechnet.

***Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl zur Woche 24***

Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl zur Woche 24 in der DBTP wurde mithilfe der zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 beschriebenen Methodik analysiert.

***Sensitivitätsanalysen DBTP***

***Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucof und/oder Lomitapid***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen LDL-C-Reduktion, sowie des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 und des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl zur Woche 24 zu beurteilen, wurden die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Analysemethoden *post-hoc* auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucof und/oder Lomitapid angewendet.

***Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen LDL-C-Reduktion, sowie des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 und des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl zur Woche 24 zu beurteilen, wurden die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Analysemethoden *post-hoc* auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet.

***On-treatment-Analyse***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen LDL-C-Reduktion zu beurteilen, wurde die unter „Prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline“ beschriebene Analysemethode auf die mITT-Population angewendet. Der *Intent-to-treat*-Estimand wurde dabei durch den *On-Treatment*-Estimand ersetzt, d.h. nur LDL-C-Werte, die während der On-treatment-Periode (1. Tag der Administration des Studienmedikaments in der DBTP bis 35 Tage nach der letzten Administration des Studienmedikaments) gemessen wurden, wurden für das MMRM berücksichtigt.

#### *PMM-Analyse*

Um die Robustheit der mittels MMRM ermittelten Ergebnisse zu beurteilen, wurden die prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Wertes relativ zur Baseline für die ITT-Population zusätzlich mit einem *Pattern-Mixture-Model* analysiert. Dabei wurden für fehlende LDL-C-Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende LDL-C-Werte wurden 100-mal mittels SAS-MI (unter Anwendung eines Markov-Ketten-Monte-Carlo-Verfahrens) imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese und Region) als feste Effekte sowie dem Baseline-LDL-C-Wert als kontinuierliche Kovariate analysiert. Das SAS-MIANALYZE-Verfahren wurde angewendet, um den LS-MW inkl. SE und p-Wert durch die Kombination der 100 Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae zu generieren.

#### **Datenanalyse OLTP**

##### ***Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 48 relativ zur Baseline/ Woche 24***

Der LS-MW (inkl. 95 %-KI) der prozentualen und absoluten Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels in Woche 48 relativ zur Baseline bzw. Woche 24 für das Open-Label Safety Analysis Set wurde *post-hoc* mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

Der Vergleich beider Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) zu Woche 48 sowie der Intragruppenvergleich der LDL-C-Reduktion zu Woche 48 relativ zur Woche 24 erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

##### ***Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % bzw. $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 48***

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels zur Woche 48 in der OLTP wurde *post-hoc* von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert der Patienten des Open-Label Safety Analysis Sets zur jeweiligen Woche abgeleitet. Fehlende Werte wurden multipel imputiert. Die jeweiligen Anteile pro Behandlungsgruppe (DB Evinacumab vs. DB Placebo) wurden bestimmt, indem der Durchschnitt aus allen imputierten Anteilen gebildet wurde. OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erreichen des Schwellenwertes für die LDL-C-Reduktion auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.

Der p-Wert des Intragruppenvergleiches der Anteile der Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 und 48 wurde mithilfe des exakten Binomialtests ermittelt. Zu diesem Zweck wurde der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Ansatz zur Imputation fehlender Werte angewendet.

##### ***Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert $< 100$ mg/dl bzw. $< 70$ mg/dl zur Woche 48***

Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl zur Woche 48 in der OLTP wurde mithilfe der zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 48 beschriebenen Methodik analysiert.

#### ***Sensitivitätsanalysen OLTP***

<p>Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die OLTP-Analyse der absoluten und relativen LDL-C-Reduktion sowie des Anteils an Patienten mit <math>\geq 30\%</math> bzw. <math>\geq 50\%</math> Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 48 und des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert <math>&lt; 100</math> mg/dl bzw. <math>&lt; 70</math> mg/dl zur Woche 48 zu beurteilen, wurden die zuvor beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf das Open-Label Safety Analysis Set</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie</li> <li>• unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</li> </ul> <p>angewendet.</p>
Quellen: (100-102)

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt LDL-C-Reduktion 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes LDL-C-Reduktion wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

**LDL-C-Reduktion****Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (DBTP, ITT-Population)**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl)</b>	n	43	38	43	42	42	40	43	42
		MW (SD)	259,5 (172,40)	152,7 (102,60)	145,0 (104,22)	129,8 (83,06)	119,3 (76,72)	123,6 (73,83)	122,5 (73,42)	123,4 (80,42)
		Median	208,0	127,0	116,0	101,5	99,5	113,5	98,0	105,5
		Min; Max	46; 907	31; 460	23; 527	32; 400	25; 331	13; 318	27; 320	18; 332
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-96,2 (9,7)	-112,8 (11,1)	-129,6 (11,6)	-137,6 (11,7)	-134,4 (11,6)	-134,6 (11,7)	-134,7 (12,4)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-35,8 (4,4)	-39,4 (5,8)	-43,7 (5,3)	-47,2 (5,3)	-44,8 (6,1)	-43,7 (5,9)	-47,1 (4,6)
	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl)</b>	n	22	19	20	21	20	20	20
MW (SD)			246,5 (153,71)	254,0 (185,02)	243,6 (147,85)	231,8 (156,08)	242,8 (149,04)	237,4 (134,54)	236,3 (136,58)	230,9 (158,79)
Median			198,5	188,0	198,0	176,0	201,0	196,5	213,5	208,0
Min; Max			39; 605	57; 725	68; 705	66; 685	75; 636	91; 615	64; 596	59; 672
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-1,3 (13,6)	10,3 (15,6)	1,8 (16,4)	7,5 (16,6)	1,2 (16,4)	3,5 (16,5)	-2,6 (17,6)



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

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	1,7 (6,2)	8,5 (8,2)	3,0 (7,5)	10,8 (7,5)	13,1 (8,7)	10,7 (8,4)	1,9 (6,5)
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline (SEM)</b> [95 %-KI]; p-Wert			-	-	-	-	-	-	-	-132,1 (21,5) [-175,3; -88,9] < 0,0001
<b>Hedges' g (absolute Veränderung)</b> [95 %-KI] <sup>b</sup>			-	-	-	-	-	-	-	-1,2 [-1,8; -0,7]
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung zur Baseline (SEM)</b> [95 %-KI]; p-Wert			-	-	-	-	-	-	-	-49,0 (8,0) [-65,0; -33,1] < 0,0001
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung)</b> [95 %-KI] <sup>b</sup>			-	-	-	-	-	-	-	-1,6 [-2,2; -1,0]

a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 sowie deren absolute und prozentuale Veränderung über den Verlauf der Studie sind in Tabelle 4-36 für die ITT-Population dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 259,5 mg/dl (SD = 172,40; Median = 208,0) und in der Placebo-Gruppe 246,5 mg/dl (SD = 153,71; Median = 198,5). Damit wiesen die Patienten beider Studienarme zu Behandlungsbeginn trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel einen vergleichbaren sowie jeweils stark erhöhten LDL-C-Wert auf.

In der Evinacumab-Gruppe sank der LDL-C-Wert umgehend nach Behandlungsbeginn ab und erreichte bereits zu Woche 8 einen durchschnittlichen Wert von 129,8 mg/dl (SD = 83,06; Median = 101,5), was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -129,6 mg/dl (SEM = 11,6) bzw. -43,7 % (SEM = 5,3) entspricht. Anschließend sank der LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe weiter leicht bis zur Woche 24 ab. In Woche 24 betrug unter der Behandlung mit Evinacumab die mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes -134,7 mg/dl (SEM = 12,4) und die mittlere prozentuale Veränderung entsprechend -47,1 % (SEM = 4,6). Im Gegensatz dazu blieb der LDL-C-Wert bei den Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Zeitraum bis zu Woche 24 weitgehend konstant sehr hoch. In der Placebo-Gruppe lag die mittlere Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes in Woche 24 lediglich bei -2,6 mg/dl (SEM = 17,6) bzw. 1,9 % (SEM = 6,5) in Relation zur Baseline.

Damit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -132,1 mg/dl (SEM = 21,5; 95 %-KI [-175,3; -88,9]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,2 (95 %-KI [-1,8; -0,7]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von  $|0,2|$  liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -49,0 % (SEM = 8,0; 95 %-KI [-65,0; -33,1]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]), was einem großen Behandlungseffekt eindeutig über der Irrelevanzschwelle entspricht.

Eine signifikante Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27, 43). Somit kann das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie signifikant stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein.

**Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)
<b>LDL-C (berechnet) zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	44	20
	MW (SD)	257,1 (171,1)	236,1 (144,3)
	Median	203,0	198,5
	Min; Max	46,0; 907,0	39,0; 605,0
<b>Absolute Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-127,5 (7,3)	-147,3 (11,0)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	1,9 (9,3) 0,8367	-131,9 (13,9) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		19,8 (13,2) [-6,7; 46,2] 0,1398	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		0,0 [-2,2; -1,0]	
<b>Prozentuale Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-42,6 (5,1)	-57,2 (7,7)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	2,8 (4,0) 0,4986	-56,6 (6,0) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		14,6 (9,3) [-3,9; 33,1] 0,1202	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,4 [-0,2; 0,9]	

a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.

b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung

der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-37 für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt. Alle Patienten erhielten während der OLTP der ELIPSE-HoFH-Studie Evinacumab, wurden aber anhand ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppen in der DBTP beschrieben. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der DB Evinacumab-Gruppe 257,1 mg/dl (SD = 171,1; Median = 203,0) und in der DB Placebo-Gruppe 236,1 mg/dl (SD = 144,3; Median = 198,5).

In der DB Evinacumab-Gruppe wurde in Woche 48 relativ zur Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes von 1,9 mg/dl (SEM = 9,3) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 0,8367$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren LDL-C-Wertes zu Woche 48 betrug entsprechend 2,8 % (SEM = 4,0) in Relation zur Woche 24, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,4986$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -131,9 mg/dl (SEM = 13,9), was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -56,6 % (SEM = 6,0), welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP gezeigte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von 19,8 mg/dl (SEM = 13,2; 95 %-KI [-6,7; 46,2]), was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen darstellt ( $p = 0,1398$ ). Hedges' g für die absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline betrug 0,0 (95 %-KI [-2,2; -1,0]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 14,6 % (SEM = 9,3; 95 %-KI [-12,6; -21,2]). Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der DB Evinacumab- und der DB Placebo-Gruppe ( $p = 0,1202$ ). Hedges' g für die prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline betrug 0,4 (95 %-KI [-0,2; 0,9]). Dies unterstreicht, dass eine Evinacumab-

Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

**Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (DBTP, ITT-Population)**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	83,7	18,2	25,2 [5,7; 110,5] < 0,0001
Anteil an Patienten mit $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	55,8	4,5	24,2 [3,0; 195,6] 0,0028
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden. Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die in Woche 24 relativ zur Baseline eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % aufwiesen, sind in Tabelle 4-38 für die ITT-Population dargestellt.

In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 83,7 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 18,2 % der Patienten zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30$  % erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Senkung als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien erhielten (OR = 25,2; 95 %-KI [5,7; 110,5], p < 0,0001).

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 55,8 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % erreichten Patienten somit im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-

Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien erhielten (OR = 24,2; 95 %-KI [3,0; 195,6],  $p < 0,0028$ ).

**Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	OR [95 % KI] p-Wert <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	81,8	20,0	-
Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 48 (%)	79,5	89,7	0,4 [0,1; 2,4] 0,3325
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,0001	-
Anteil an Patienten mit $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	54,5	5,0	-
Anteil an Patienten mit $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 48 (%)	53,2	68,1	0,4 [0,1; 1,5] 0,1664
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,0005	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Der kombinierte Schätzwert für den Anteil der Patienten ergab sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die eine mit <math>\geq 30</math> % Reduktion bzw. <math>\geq 50</math> % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels erreichen.</p> <p>c: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die relativ zur Baseline eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  aufwiesen, sind in Tabelle 4-39 für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 81,8 % und 79,5 % in Woche 48, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 1,000$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag bei 54,5 % und bei 53,2 % in Woche 48. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe traf eine  $\geq 30\%$  Reduktion des LDL-C-Wertes in Woche 24 (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) auf lediglich 20,0 % der Patienten zu, während sich in Woche 48 (nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab) bei 89,7 % der Patienten eine Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes um  $\geq 30\%$  zeigte, was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag bei lediglich 5,0 % und bei 68,1 % in Woche 48, welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p = 0,0005$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP demonstrierte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen zeigte sich in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30\%$  zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR = 0,4; 95 %-KI [0,1; 2,4],  $p = 0,3325$ ). Auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50\%$  zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied (OR = 0,4; 95 %-KI [0,1; 1,5],  $p = 0,1664$ ). Dies unterstreicht, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

**Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (DBTP, ITT-Population)**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	46,5	22,7	5,7 [1,3; 24,9] 0,0203
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	27,9	4,5	20,9 [1,6; 276,8] 0,0209

a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.  
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten, die in Woche 24 einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-40 für die ITT-Population dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem -LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 46,5 %, während das in der Placebo-Gruppe auf 22,7 % zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm mit einem statistisch signifikanten Vorteil häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 5,7; 95 %-KI [1,3; 24,9], p = 0,0203). Ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Somit konnte in der Evinacumab-Gruppe bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe, die ausschließlich eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten.

Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl in Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 27,9 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab-Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 20,9; 95 %-KI [1,6; 276,8], p = 0,0209). Ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Damit konnte durch eine Behandlung mit Evinacumab auch bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein.



**Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>DB Evinacumab (N = 44)</b>	<b>DB Placebo (N = 20)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	45,5	25,0	-
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 48 (%)	28,6	70,4	0,1 [0,02; 0,9] 0,0405
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	0,4531	0,0078	-
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	27,3	5,0	-
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 48 (%)	25,0	41,9	0,3 [0,1; 1,6] 0,1554
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,0156	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Der kombinierte Schätzwert für den Anteil der Patienten ergab sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die &lt; 100 mg/dl LDL-C bzw. &lt; 70 mg/dl LDL-C erreichen.</p> <p>c: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-41 für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl zur Woche 24 45,5 % und 28,6 % in Woche 48, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 0,4531$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 70 mg/dl zur Woche 24 lag bei 27,3 % und bei 25,0 % in Woche 48. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe wiesen lediglich 25,0 % der Patienten einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) auf, während dies auf

70,4 % der Patienten in Woche 48 (nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab) zutraf, was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,0078$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 70$  mg/dl zur Woche 24 lag bei lediglich 5,0 % und bei 41,9 % in Woche 48, welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p = 0,0156$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP demonstrierte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen zeigte sich in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von  $< 100$  mg/dl zwischen den beiden Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (OR = 0,1; 95 %-KI [0,02; 0,9],  $p = 0,0405$ ). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von  $< 70$  mg/dl zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied (OR = 0,3; 95 %-KI [0,1; 1,6],  $p = 0,1554$ ). Dies unterstreicht, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

**Sensitivitätsanalysen**

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid*

Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (DBTP, ITT-Population)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl)</b>	n	31	26	31	31	30	28	31	31
		MW (SD)	286,2 (193,8)	167,3 (107)	157,2 (111,6)	135,4 (86,5)	124,3 (78,9)	127,5 (69,6)	127,7 (72,7)	128,8 (79,3)
		Median	239	148,5	142	107	114	117	121	107
		Min; Max	46; 907	31; 460	23; 527	32; 400	25; 331	13; 316	27; 284	33; 311
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	-	26	31	31	30	28	31	31
		MW (SD)	-	-109,9 (85,6)	-129 (114,8)	-150,8 (130,7)	-161,4 (143,7)	-166,8 (148,2)	-158,5 (149,8)	-157,4 (142,5)
		Median	-	-92	-121	-144	-146,5	-143	-164	-134
		Min; Max	-	-301; 91	-392; 142	-507; 115	-598; 91	-613; 86	-624; 101	-597; 60
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	-153,2 (16,0)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	26	31	31	30	28	31	31
		MW (SD)	-	-35,3 (35,7)	-37,8 (48,4)	-42,9 (42,9)	-47 (39,5)	-46,2 (40,2)	-43 (46,5)	-46,8 (32,8)
		Median	-	-42,1	-45,4	-49,2	-54,9	-57,3	-52,9	-56,3
		Min; Max	-	-65,1; 128,2	-73,1; 200	-78,4; 162	-84,8; 128,2	-84,5; 121,1	-80,2; 142,3	-80,2; 84,5
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	-47,8 (5,5)

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

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	
Placebo (N = 18)	LDL-C (berechnet) (mg/dl)	n	18	15	16	17	16	16	16	17
		MW (SD)	250,1 (168,2)	264,4 (206)	249,9 (161,2)	237,2 (168,4)	248,8 (160,8)	251,4 (146,7)	241,9 (149,1)	234,4 (162,1)
		Median	187	188	208,5	176	201	201,5	216,5	203
		Min; Max	39; 605	57; 725	68; 705	66; 685	75; 636	91; 615	64; 596	59; 672
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	-	15	16	17	16	16	16	17
		MW (SD)	-	11,9 (61,8)	9,9 (52,3)	4,6 (48,4)	8,5 (63,3)	11,1 (59,4)	7,8 (70,1)	1,8 (61)
		Median	-	-4	13,5	-3	18,5	6,5	12	17
		Min; Max	-	-78; 178	-106; 100	-77; 103	-116; 112	-106; 176	-151; 134	-141; 84
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	5,4 (21,5)
	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	-	15	16	17	16	16	16	17
		MW (SD)	-	6 (24)	11,4 (28,1)	5,2 (25,5)	11,3 (38,1)	16,4 (46,4)	14,7 (43,2)	4,7 (29,3)
		Median	-	-3,5	6,4	-2,6	5	1,7	4,3	10
		Min; Max	-	-23,7; 58,6	-33,2; 74,4	-26,2; 69,2	-36,4; 105,1	-33,2; 133,3	-45,3; 121,8	-40,8; 60
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	7,4 (7,4)
	<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		-	-	-	-	-	-	-	-158,6 (27,6) [-214,6; -102,5] < 0,0001
<b>Hedges' g (absolute Veränderung) [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		-	-	-	-	-	-	-	-1,3 [-2,0; -0,7]	
<b>Mittlere Differenz der prozentualen</b>		-	-	-	-	-	-	-	-55,2 (9,6)	

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

Erhebungszeitpunkt	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24
<b>Veränderung zur Baseline (SEM)</b> [95 %-KI]; p-Wert								[-74,4; -35,9] < 0,0001
<b>Hedges' g</b> <b>(prozentuale Veränderung)</b> [95 %-KI] <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-1,6 [-2,4; -1,0]

a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 sowie deren absolute und prozentuale Veränderung über den Verlauf der Studie sind in Tabelle 4-42 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 286,2 mg/dl (SD = 193,8; Median = 239,0) und in der Placebo-Gruppe 250,1 mg/dl (SD = 168,2; Median = 187,0).

In der Evinacumab-Gruppe sank der LDL-C-Wert umgehend nach Behandlungsbeginn ab und erreichte bereits zu Woche 8 einen durchschnittlichen Wert von 135,4 mg/dl (SD = 86,5; Median = 107,0), was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion um -150,8 mg/dl (SD = 130,7) bzw. -42,9 % (SD = 42,9) entspricht. Anschließend sank der LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe weiter leicht bis zur Woche 24 ab. In Woche 24 betrug unter der Behandlung mit Evinacumab die mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes -157,4 mg/dl (SD = 142,5) und die mittlere prozentuale Veränderung entsprechend -46,8 % (SD = 32,8). Im Gegensatz dazu blieb der LDL-C-Wert bei den Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Zeitraum bis zu Woche 24 weitgehend konstant. In der Placebo-Gruppe lag die mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes in Woche 24 bei 1,8 mg/dl (SD = 61) und die mittlere prozentuale Veränderung in Woche 24 entsprechend bei 4,7 % (SD = 29,3) in Relation zur Baseline.

Damit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -158,6 mg/dl (SEM = 27,6; 95 %-KI [214,6; 102,5]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,3 (95 %-KI [-2,0; -0,7]) was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von  $|0,2|$  liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -55,2 % (SEM = 9,6; 95 %-KI [74,4; -35,9]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -1,6 (95 %-KI [-2,4; -1,0]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid auf Basis des MMRM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population. So konnte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, den LDL-C-Wert statistisch signifikant stärker reduzieren als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein.

Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid

		<b>DB Evinacumab (N = 44)</b>	<b>DB Placebo (N = 20)</b>
<b>LDL-C (berechnet) zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	32	16
	MW (SD)	282,1 (192,0)	237,4 (159,5)
	Median	230,5	187,0
	Min; Max	46,0; 907,0	39,0; 605,0
<b>Absolute Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-140,5 (8,1)	-155,5 (11,8)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	5,8 (12,5) 0,6435	-141,7 (18,1) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		15,0 (14,8) [-14,9; 44,8] 0,3178	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		-0,1 [-0,8; 0,5]	
<b>Prozentuale Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-40,9 (6,4)	-54,9 (9,4)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	4,5 (5,2) 0,3893	-59,3 (7,6) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		14,1 (11,8) [-9,7; 37,8] 0,2403	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,3 [-0,4; 1,0]	
a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.			

b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges'  $g < 0$  zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-43 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit einer Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid dargestellt. Alle Patienten erhielten während der OLTP der ELIPSE-HoFH-Studie Evinacumab, wurden aber anhand ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppen in der DBTP beschrieben. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der DB Evinacumab-Gruppe 282,1 mg/dl (SD = 192,0; Median = 203,5) und in der DB Placebo-Gruppe 237,4 mg/dl (SD = 159,5; Median = 187,0).

In der DB Evinacumab-Gruppe wurde in Woche 48 relativ zur Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes von 5,8 mg/dl (SEM = 12,5) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 0,6435$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren LDL-C-Wertes zu Woche 48 betrug entsprechend 24,5 % (SEM = 5,2) in Relation zur Woche 24, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,3893$ ). Somit bestätigt diese Sensitivitätsanalyse, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -141,7 mg/dl (SEM = 18,1), was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -59,3 % (SEM = 7,6), welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP gezeigte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von 15,0 mg/dl (SEM = 14,8; 95 %-KI [-14,9; 44,8]), was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen darstellt ( $p = 0,1398$ ). Hedges' g für die absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline betrug 0,1 (95 %-KI [-0,8; 0,5]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 14,1 % (SEM = 11,8; 95 %-KI [-9,7; -37,8]). Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der DB Evinacumab- und der DB Placebo-Gruppe ( $p = 0,2403$ ). Hedges' g für die prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur



Baseline betrug 0,3 (95 %-KI [-0,4; 1,0]). Auch bei den Analysen unter Ausschluss von Patienten, die eine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, zeigte sich somit, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen und einer Behandlung über 48 Wochen beobachtet wurde. Damit wird die hohe Langzeitwirksamkeit von Evinacumab bestätigt. Außerdem weisen auch diese Ergebnisse darauf hin, dass ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

#### Anteil an Patienten mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (DBTP, ITT-Population)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert</b>
Anteil an Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	83,9	16,7	30,8 [5,3; 178,8] 0,0001 <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	58,1	0	67,0 [2,2; 2004,9] < 0,0001 <sup>b</sup>

a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels einer logistischen Regressionsmodell-Analyse von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der feste Kovariaten Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.

b: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI) wurde auf Basis des Anteils an Patienten im jeweiligen Behandlungsarm mit Kontinuitätskorrektur proportional zur Größe des Behandlungsarms analysiert. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt.

Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten, die eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  von Woche 24 relativ zur Baseline aufweisen konnten, sind in Tabelle 4-44 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 83,9 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 16,7 % der Patienten zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30\%$  erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das definierte Ausmaß der LDL-C-Senkung als Patienten

im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 30,8; 95 %-KI [5,3; 178,8], p = 0,0001).

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 58,1 % und in der Placebo-Gruppe erreichte kein Patient dieses Ausmaß der LDL-C-Reduktion. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % erreichten Patienten somit im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkenden Therapie erhielten (OR = 67,0; 95 %-KI [2,2; 2004,9], p < 0,0001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid auf Basis des MMRM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population. So führte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten dazu, dass statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko erreicht wurde.

Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	OR [95 % KI] p-Wert <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	81,2	18,8	-
Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 48 (%)	80,6	93,2	0,3 [0,03; 3,6] 0,3275
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,0005	-
Anteil an Patienten mit $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	56,2	0	-
Anteil an Patienten mit $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-	52,8	66,2	0,3 [0,1; 1,8] 0,1911

Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 48 (%)			
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,0020	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Der kombinierte Schätzwert für den Anteil der Patienten ergab sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die eine mit <math>\geq 30</math> % Reduktion bzw. <math>\geq 50</math> % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels erreichen.</p> <p>c: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR <math>&gt; 1</math> zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die relativ zur Baseline eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % aufwiesen, sind in Tabelle 4-45 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten, die mit Probuocol und/oder Lomitapid behandelt wurden, dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 81,2 % und 80,6 % in Woche 48, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 1,000$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag bei 56,2 % und 52,8 % in Woche 48. Auch bei dieser Sensitivitätsanalyse lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe traf eine  $\geq 30$  % Reduktion des LDL-C-Wertes in Woche 24 (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) auf lediglich 18,8 % der Patienten zu, während sich in Woche 48 (nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab) bei 93,2 % der Patienten eine Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes um  $\geq 30$  % zeigte, was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,0005$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag bei 0,0 % der Patienten und bei 66,2 % in Woche 48, welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p = 0,0005$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP demonstrierte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen zeigte sich in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30$  % zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR = 0,3; 95 %-KI [0,03; 3,6],  $p = 0,3275$ ). Auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % zeigte sich

zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied (OR = 0,3; 95 %-KI [0,1; 1,8], p = 0,1911). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterstreichen, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

#### Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (DBTP, ITT-Population)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert <sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	41,9	22,2	6,3 [1,1; 35,5] 0,0363
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	29,0	5,6	24,3 [1,7; 358,2] 0,0201
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels einer logistischen Regressionsmodell-Analyse von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der feste Kovariaten Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die in Woche 24 einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-46 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 41,9 %, während das in der Placebo-Gruppe auf 22,2 % zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm mit einem statistisch signifikanten Vorteil häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkenden Therapie erhielten (OR = 6,3; 95 %-KI [1,1; 35,5], p = 0,0363).

Der Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl in Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 29,0 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 5,6 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab - Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl mit einem

statistisch signifikanten Vorteil häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 24,3; 95 %-KI [1,7; 358,2], p = 0,0201).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid auf Basis des MMRM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population. So führte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten dazu, dass häufiger der LDL-C-Zielwert sowohl für HoFH-Patienten in der kardiovaskulären Primärprävention als auch in der Sekundärprävention erreicht wurde (10, 19).

#### Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	OR [95 % KI] p-Wert <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	40,6	25,0	-
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 48 (%)	34,4	67,6	0,1 [0,01; 1,6] 0,1051
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	0,625	0,0313	-
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	28,1	6,2	-
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 48 (%)	21,9	32,8	0,6 [0,1; 4,9] 0,6212
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	0,5000	0,1250	-

a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.

b: Der kombinierte Schätzwert für den Anteil der Patienten ergab sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die < 100 mg/dl LDL-C bzw. < 70 mg/dl LDL-C erreichen.

c: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.

Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten, die einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-47 für das Open-Label Safety Analysis unter Ausschluss von Patienten, die mit ProbucoL und/oder Lomitapid behandelt wurden, dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl zur Woche 24 40,6 % und in 34,4 % in Woche 48, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 0,625$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 70 mg/dl zur Woche 24 lag bei 28,1 % und 21,9 % in Woche 48. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vor ( $p = 0,500$ ). Auch mit dieser Sensitivitätsanalyse wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe wiesen lediglich 25,0 % der Patienten einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) auf, während dies auf 67,6 % der Patienten in Woche 48 (nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab) zutraf, was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,0313$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl zur Woche 24 lag bei lediglich 6,2 % und bei 32,8 % in Woche 48, welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p = 0,1250$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP demonstrierte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen zeigte sich in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR = 0,1; 95 %-KI [0,01; 1,6],  $p = 0,1051$ ). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls kein Unterschied (OR = 0,6; 95 %-KI [0,1; 4,9],  $p = 0,6212$ ). Diese Sensitivitätsanalyse unterstreicht, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

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

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab*

Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (DBTP, ITT-Population)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl)</b>	n	19	11	19	19	18	17	19	19
		MW (SD)	256,2 (155,4)	278,3 (176,0)	119,8 (70,3)	109,1 (59)	103,9 (65,3)	113,1 (54,7)	108,6 (59,8)	114,2 (67,2)
		Median	197	209	108	95	77,5	116	92	105
		Min; Max	81; 662	31; 361	23; 270	32; 229	25; 245	13; 211	27; 238	33; 243
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	-	16	19	19	18	17	19	19
		MW (SD)	-	-125,6 (85,4)	-136,4 (103,8)	-147,1 (114,5)	-149,7 (119,8)	-161,5 (121,4)	-147,6 (121,9)	-142,1 (120,6)
		Median	-	-96	-109	-121	-114	-133	-112	-118
		Min; Max	-	-301; -38	-392; -21	-451; 1	-474; -39	-510; -21	-493; -25	-479; 20
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	-152,3 (19,5)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	16	19	19	18	17	19	19
		MW (SD)	-	-45,7 (12,6)	-51,2 (19,1)	-52,4 (20,4)	-56,3 (17,1)	-56 (18,5)	-53,4 (20)	-51,8 (22,3)
		Median	-	-45,9	-53,9	-54,7	-58	-60,2	-54,3	-56,6
		Min; Max	-	-65,1; -20,9	-73,1; -16,7	-76,3; 1,2	-84,8; -31,8	-84,5; -16,7	-80,2; -14,2	-80,2; 10,2
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	-55,4 (5,9)
	<b>Placebo</b>	<b>LDL-C</b>	n	11	10	11	11	11	11	10

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

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	
<b>(N = 11)</b>	<b>(berechnet) (mg/dl)</b>	MW (SD)	278,3 (176,0)	279,1 (178,5)	293,3 (178)	291,2 (188,7)	293,1 (174,8)	285,2 (161,9)	278,3 (170)	275,8 (183,7)
		Median	209	233	240	242	226	213	241	224
		Min; Max	39; 605	57; 658	68; 705	66; 685	80; 636	91; 615	68; 596	59; 672
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	-	10	11	11	11	11	10	11
		MW (SD)	-	4,9 (49,2)	15 (61,7)	12,9 (56,4)	14,8 (71,5)	6,9 (70,8)	-6,9 (73)	-2,5 (72)
		Median	-	5,5	14	5	27	3	2,5	17
		Min; Max	-	-78; 82	-106; 100	-77; 103	-116; 112	-106; 176	-151; 87	-141; 84
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	11,8 (26,3)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	10	11	11	11	11	10	11
		MW (SD)	-	8,9 (25,3)	15,9 (32,3)	11 (29,3)	17,8 (41,4)	18,9 (55,9)	10 (36,5)	5,5 (31,1)
		Median	-	2,2	7,3	4,6	5,1	1,7	1,5	6,7
		Min; Max	-	-15,5; 58,6	-33,2; 74,4	-26,2; 69,2	-36,4; 105,1	-33,2; 133,3	-36,3; 74,4	-40,8; 60
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-	-	11,0 (7,9)
	<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		-	-	-	-	-	-	-	-164,2 (34,4) [-234,9; -93,4] < 0,0001
	<b>Hedges' g (absolute Veränderung) [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		-	-	-	-	-	-	-	-1,3 [-2,2; -0,5]
	<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI];</b>		-	-	-	-	-	-	-	-50,8 (7,7) [-66,6; -35,0]



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

Erhebungszeitpunkt	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24
<b>p-Wert</b>								< 0,0001
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung) [95 %-KI]<sup>b</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	-2,3 [-3,5; -1,5]
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>								

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 sowie deren absolute und prozentuale Veränderung über den Verlauf der Studie sind in Tabelle 4-48 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 256,2 mg/dl (SD = 155,4; Median = 197,0) und in der Placebo-Gruppe 278,3 mg/dl (SD = 176,0; Median = 209,0).

In der Evinacumab-Gruppe sank der LDL-C-Wert umgehend nach Behandlungsbeginn ab und erreichte bereits zu Woche 4 einen durchschnittlichen Wert von 119,8 mg/dl (SD = 70,3; Median = 108,0), was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -136,4 mg/dl (SD = 103,8) bzw. -51,2 % (SD = 19,1) entspricht. Anschließend sank der LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe weiter leicht bis zur Woche 24 ab. In Woche 24 betrug unter der Behandlung mit Evinacumab die mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes -142,1 mg/dl (SD = 120,6) und die mittlere prozentuale Veränderung entsprechend -51,8 % (SD = 22,3). Im Gegensatz dazu blieb der LDL-C-Wert bei den Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Zeitraum bis zu Woche 24 weitgehend konstant. In der Placebo-Gruppe lag die mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes in Woche 24 bei -2,5 mg/dl (SD = 72) und die mittlere prozentuale Veränderung in Woche 24 entsprechend bei 5,5 % (SD = 31,1) in Relation zur Baseline.

Damit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -164,2 mg/dl (SEM = 34,4; 95 %-KI [-234,9; -93,4]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,3 (95 %-KI [-2,2; -0,5]) was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von |0,2| liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -50,8 % (SEM = 7,7; 95 %-KI [-66,6; -35,0]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -2,3 (95 %-KI [-3,5; -1,5]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab auf Basis des MMRM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population. So konnte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, den LDL-C-Wert statistisch signifikant stärker reduzieren als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein.

Prozentuale und absolute LDL-C-Reduktion (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

		<b>DB Evinacumab (N = 44)</b>	<b>DB Placebo (N = 20)</b>
<b>LDL-C (berechnet) zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	19	11
	MW (SD)	256,2 (155,4)	278,3 (176,0)
	Median	197,0	209,0
	Min; Max	81,0; 662,0	39,0; 605,0
<b>Absolute Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-147,0 (9,7)	-154,4 (13,2)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	5,9 (14,4) 0,6854	-165,6 (19,5) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		7,4 (17,2) [-27,9; 42,7] 0,6707	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		0,1 [-0,7; 1,0]	
<b>Prozentuale Veränderung des LDL-C Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-51,6 (4,0)	-51,9 (5,5)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	3,9 (4,3) 0,3784	-62,8 (5,9) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		0,4 (7,1) [-14,3; 15,0] 0,9591	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,2 [-0,7; 1,0]	
a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.			

b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges'  $g < 0$  zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-49 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit einer Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der DB Evinacumab-Gruppe 256,2 mg/dl (SD = 155,4; Median = 197,0) und in der DB Placebo-Gruppe 278,3 mg/dl (SD = 176,0; Median = 209,0).

In der DB Evinacumab-Gruppe wurde in Woche 48 relativ zur Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes von 5,9 mg/dl (SEM = 14,4) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 0,6854$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren LDL-C-Wertes zu Woche 48 betrug entsprechend 3,9 % (SEM = 4,3) in Relation zur Woche 24, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,3784$ ). Somit wird durch diese Analyse bestätigt, dass die hohe Wirksamkeit von Evinacumab über einen Zeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 165,6 mg/dl (SEM = 19,5), was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -62,8 % (SEM = 5,9), welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p < 0,0001$ ). Auch diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab, welche bereits in der DBTP demonstriert werden konnte.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von 7,4 mg/dl (SEM = 17,2; 95 %-KI [-27,9; 42,7]), was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen darstellt ( $p = 0,6707$ ). Hedges' g für die absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline betrug 0,1 (95 %-KI [-0,7; 1,0]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,4 % (SEM = 7,1; 95 %-KI [-14,3; 15,0]). Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der DB Evinacumab- und der DB Placebo-Gruppe ( $p = 0,9591$ ). Hedges' g für die prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline betrug 0,2 (95 %-KI [-0,7; 1,0]).

In den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die eine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, zeigte sich damit ebenfalls, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann. Dabei wurde kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet, was die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab bestätigt und darauf hinweist, dass ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (DBTP, ITT-Population)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert</b>
Anteil an Patienten mit $\geq 30$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	84,2	18,2	29,4 [3,2; 267,9] 0,0027 <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit $\geq 50$ % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	68,4	0	63,7 [2,1; 1941,8] 0,0001 <sup>b</sup>
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels einer logistischen Regressionsmodell-Analyse von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der feste Kovariaten Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI) wurde auf Basis des Anteils an Patienten im jeweiligen Behandlungsarm mit Kontinuitätskorrektur proportional zur Größe des Behandlungsarms analysiert. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt.</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % von Woche 24 relativ zur Baseline aufweisen konnten, sind in Tabelle 4-50 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 84,2 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 18,2 % der Patienten zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30$  % erreichten somit Patienten im

Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Senkung als Patienten im Placebo-Arm (OR = 29,4; 95 %-KI [3,2; 267,9], p = 0,0027).

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 68,4 % in der Placebo-Gruppe traf das auf keinen der Patienten zu. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % erreichten Patienten somit im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 63,7; 95 %-KI [2,1; 1981,8], p = 0,0001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/ oder Alirocumab auf Basis des MMRM bestätigen somit die Ergebnisse der MMRM-Analyse der ITT-Population. So führte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten dazu, dass statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko erreicht wurde.

Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	OR [95 % KI] p-Wert <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	84,2	18,2	-
Anteil an Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 48 (%)	84,1	100	0,2 [0,1; 4,8] 0,2793
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,0039	-
Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	68,4	0	-
Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 48 (%)	55,9	70,2	0,4 [0,04; 4,3] 0,4209
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	0,5000	0,0156	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Der kombinierte Schätzwert für den Anteil der Patienten ergab sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die eine mit <math>\geq 30\%</math> Reduktion bzw. <math>\geq 50\%</math> Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels erreichen.</p> <p>c: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR <math>&gt; 1</math> zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die relativ zur Baseline eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  aufwiesen, sind in Tabelle 4-51 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten, die mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab behandelt wurden, dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 84,2 % und 84,1 % in Woche 48, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 1,000$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur

Woche 24 lag bei 68,4 % und 55,9 % in Woche 48. Auch bei dieser Sensitivitätsanalyse lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vor ( $p = 0,5000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe traf eine  $\geq 30$  % Reduktion des LDL-C-Wertes in Woche 24 (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) auf lediglich 18,2 % der Patienten zu, während sich in Woche 48 (nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab) bei 100,0 % der Patienten eine Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes um  $\geq 30$  % zeigte, was eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,0039$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag bei 0,0 % der Patienten und bei 70,2 % in Woche 48, welches ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p = 0,0156$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP demonstrierte hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen zeigte sich in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30$  % zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR = 0,2; 95 %-KI [0,1; 4,8],  $p = 0,2793$ ). Auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied (OR = 0,4; 95 %-KI [0,04; 4,3],  $p = 0,4209$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterstreichen, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.



Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (DBTP, ITT-Population)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	47,4	18,2	21,4 [0,9; 532,6] 0,0617
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	31,6	9,1	57,7 [0,3; 11300,7] 0,1320
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels einer logistischen Regressionsmodell-Analyse von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der feste Kovariaten Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die in Woche 24 einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-52 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool, Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 47,4 %, während das in der Placebo-Gruppe auf 18,2 % zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm mit einem statistischen Trend häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 21,4; 95 %-KI [0,9; 532,6], p = 0,0617).

Der Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl in Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 31,6 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 9,1 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab-Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl mit einem numerischen Vorteil häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 57,7; 95 %-KI [0,3; 11300,7], p = 0,1320).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool, Lomitapid und/oder Alirocumab auf Basis des MMRM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population. So führte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit Probucool, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten dazu, dass häufiger der

LDL-C-Zielwert sowohl für HoFH-Patienten in der kardiovaskulären Primärprävention als auch in der Sekundärprävention erreicht wurde (10, 19).

Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 48 aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	OR [95 % KI] p-Wert <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	47,4	18,2	-
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 48 (%)	47,8	55,2	0,3 [0,01; 9,5] 0,4096
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,2500	-
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	31,6	9,1	-
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 48 (%)	26,5	32,6	0,3 [0,1; 14,3] 0,4288
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48	1,000	0,5000	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Der kombinierte Schätzwert für den Anteil der Patienten ergab sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die &lt; 100 mg/dl LDL-C bzw. &lt; 70 mg/dl LDL-C erreichen.</p> <p>c: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, die einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-53 für das Open-Label Safety Analysis unter Ausschluss von Patienten, die mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab behandelt wurden, dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl zur Woche 24 47,4 % und 47,8 % in Woche 48, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 1,000$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 70 mg/dl zur Woche 24 lag bei 31,6 % und 26,5 % in Woche 48. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vor ( $p = 1,000$ ). Auch mit dieser Sensitivitätsanalyse wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe wiesen lediglich 18,2 % der Patienten einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) auf, während dies auf 55,2 % der Patienten in Woche 48 (nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab) zutraf, was keine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,2500$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl zur Woche 24 lag bei lediglich 9,1 % und bei 32,6 % in Woche 48, welches ebenfalls keine statistisch signifikante Verringerung des LDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p = 0,5000$ ). Dass in dieser Sensitivitätsanalyse der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Nach 48 Wochen zeigte sich in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR = 0,3; 95 %-KI [0,01; 9,5],  $p = 0,4096$ ). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls kein Unterschied (OR = 0,3; 95 %-KI [0,1; 14,3],  $p = 0,4288$ ). Dass in dieser Sensitivitätsanalyse der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen. Diese Sensitivitätsanalyse unterstreicht, dass eine Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den LDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei kein Unterschied zwischen einer Behandlung über 24 Wochen oder 48 Wochen beobachtet wurde. Damit ist ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

*On-treatment-Analyse (DBTP)*

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – On-treatment-Analyse der mITT-Population

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>On-treatment-Analyse<sup>b</sup></b>			
<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline</b>			
n	43	22	-
MW (SD)	259,5 (172,40)	246,5 (153,71)	
Median	208,0	198,5	
Min; Max	46; 907	39; 605	
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>			
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-47,1 (4,6)	-0,8 (6,5)	-46,3 (8,0) [-62,2; -30,3] < 0,0001
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>			
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-134,6 (12,5)	-5,8 (17,7)	-128,7 (21,8) [-172,4; -85,1] < 0,0001
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>b: MMRM-Analyse für die On-treatment-Periode. Nur LDL-C-Werte, die während der On-treatment-Periode gemessen wurden, werden für das MMRM berücksichtigt. Die On-treatment-Periode ist definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 35 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation während der DBTP.</p>			

Die On-treatment-Analyse der LDL-C-Reduktion gemessen als prozentuale und absolute Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes relativ zur Baseline ist in Tabelle 4-54 für die mITT-Population dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 259,5 mg/dl (SD = 172,40; Median = 208,0) und in der Placebo-Gruppe 246,5 mg/dl (SD = 153,71; Median = 198,5).

In Woche 24 wurde anhand dieser Sensitivitätsanalyse in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes um -47,1 % (SEM = 4,6) in Relation zur Baseline ermittelt. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline -0,8 % (SEM = 6,5). Damit zeigte sich mit einer mittleren Differenz von -46,3 % (SEM = 8,0; 95 %-KI [-62,2; -30,3]) unter der Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant größere Verringerung

des LDL-C-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM-Analyse der LDL-C-Werte der mITT-Population, welche während der On-Treatment-Periode gemessen wurden, bestätigen somit die Ergebnisse der MMRM-Analyse aller gemessenen Werte der ITT-Population.

#### PMM-Analyse (DBTP)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion- gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PMM-Analyse aller randomisierter Patienten

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>PMM-Analyse<sup>b</sup></b>			
<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline</b>			
n	43	22	-
MW (SD)	259,5 (172,40)	246,5 (153,71)	
Median	208,0	198,5	
Min; Max	46; 907	39; 605	
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>			
Kombinierter Schätzer LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-47,1 (4,6)	1,1 (6,4)	-48,2 (7,9) [-63,6; -32,8] < 0,0001
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>			
Kombinierter Schätzer LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-134,6 (11,6)	-8,5 (16,6)	-126,0 (20,3) [-165,8; -86,3] < 0,0001
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe einer ANCOVA unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, IVRS-Strata sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) bestimmt. Dabei wurden für fehlende LDL-C-Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende LDL-C-Werte wurden 100-mal imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert. LS-MW inkl. SEM wurden durch die Kombination der ANCOVA-Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae generiert. Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsgruppenunterschied der resultierenden LS-MW und ist nicht adjustiert für Multiplizität.</p> <p>b: Sensitivitätsanalyse mittels Pattern-Mixture Model.</p>			

Die PMM-Analyse der LDL-C-Reduktion gemessen als prozentuale und absolute Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes relativ zur Baseline ist in Tabelle 4-55 dargestellt. Zur Baseline

betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 259,5 mg/dl (SD = 172,40; Median = 208,0) und in der Placebo-Gruppe 246,5 mg/dl (SD = 153,71; Median = 198,5).

In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren LDL-C-Wertes um 47,1 % (SEM = 4,6) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 1,1 % (SEM = 6,4) im Vergleich zur Baseline. Daraus ergab sich beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes relativ zur Baseline von -48,2 % (SEM = 7,9; 95 %-KI [-63,6; -32,8]). Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Evinacumab gegenüber der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant größere Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aller randomisierter Patienten auf Basis des PMM sind somit ebenfalls konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population.

### ***Gesamtschau der Ergebnisse der LDL-C-Reduktion***

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 Behandlungsunterschied zwischen der Evinacumab- und der Placebo-Gruppe anhand von Responderanalysen bezogen auf den Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 und bezogen auf den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 ermittelt.

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).

### ***Absolute und prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)***

In der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH zeigte sich für die ITT-Population nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer mittleren Differenz der Veränderung von -132,1 mg/dl (SEM = 21,5; 95 %-KI [-175,3; -88,9]) unter der Behandlung mit Evinacumab eine statistisch

signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Der große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab wurde mit Hedges'  $g$  von  $-1,2$  (95 %-KI  $[-1,8; -0,7]$ ) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug  $-49,0$  % (SEM =  $8,0$ ; 95 %-KI  $[-65,0; -33,1]$ ). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-1,6$  (95 %-KI  $[-2,2; -1,0]$ ), was einem großen Behandlungseffekt entspricht.

Eine signifikante Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27). Somit kann das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie signifikant stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population.

*Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 (%)*

In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH  $83,7$  %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich  $18,2$  % der Patienten zutraf (OR =  $25,2$ , 95 %-KI  $[5,7; 110,5]$ ,  $p < 0,0001$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei  $55,8$  % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei  $4,5$  %.

In der Leitlinie für die Behandlung von Dyslipidämien von Mach et al. (2020) ist eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $50$  % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % erreichten Patienten im Evinacumab-Arm somit statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein erhielten (OR =  $24,2$ , 95 %-KI  $[3,0; 195,6]$ ,  $p = 0,0028$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, waren auch hier konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population.

*Anteil an Patienten mit LDL-C  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl zur Woche 24 (%)*

In Woche 24 der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von  $< 100$  mg/dl in der Evinacumab-Gruppe  $46,5$  %, während das in der Placebo-

Gruppe auf nur 22,7 % zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von  $< 100$  mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 5,7, 95 %-KI [1,3; 24,9],  $p = 0,0203$ ). Ein LDL-C-Zielwert von  $< 100$  mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Somit konnte in der Evinacumab-Gruppe bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als bei Patienten, die eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein erhielten.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Analyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 70$  mg/dl in Woche 24. Dieser lag in der Evinacumab-Gruppe bei 27,9 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab-Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von  $< 70$  mg/dl statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 20,9, 95 %-KI [1,6; 276,8],  $p = 0,0209$ ). Ein LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Damit konnte durch eine Behandlung mit Evinacumab auch bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco und/oder Lomitapid bzw. Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population.

#### *Langfristige LDL-C-Reduktion*

In der OLTP (Open-Label Safety Analysis Set) der Studie ELIPSE-HoFH wurde innerhalb der DB Placebo-Gruppe, in der die Patienten erst seit Beginn der OLTP eine Behandlung mit Evinacumab erhielten, die hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab durch eine statistisch signifikante absolute und prozentuale Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels bestätigt ( $p < 0,0001$ ). Außerdem konnte in der DB Evinacumab-Gruppe durch eine gleichbleibend starke absolute und prozentuale Verringerung des LDL-C-Plasmaspiegels ( $p \geq 0,4986$ ) die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab über 48 Wochen demonstriert werden. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung über 24 Wochen und einer Behandlung über 48 Wochen ( $p \geq 0,1202$ ), was die hohe Wirksamkeit von Evinacumab erneut bestätigt und darauf hinweist, dass die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis eines Beobachtungszeitraums von 24 Wochen valide vorgenommen werden kann.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % sowie beim Anteil an Patienten mit LDL-C  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl. Hier zeigte sich innerhalb der DB Placebo-Gruppe nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine statistisch signifikante Erhöhung des Anteils an Patienten, die das jeweilige Ausmaß der LDL-Reduktion erreichten ( $p \leq 0,0156$ ), während



innerhalb der DB Evinacumab-Gruppe der Anteil an Patienten mit dem jeweiligen Ausmaß der LDL-Reduktion über den Behandlungszeitraum von 48 Wochen gleichbleibend hoch war ( $p \geq 0,4531$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, waren konsistent zu den Ergebnissen des Open-Label Safety Analysis Set.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.3 Veränderung weiterer Blutlipide – RCT

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Veränderung weiterer Blutlipide - RCT

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und HDL-C 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. Die Probenentnahmen erfolgten für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C während der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag) sowie an den Tagen 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 3</math> Tagen), Tag 113 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag). Während der OLTP wurden die Proben an den Tagen 197, 225, 253, 281, 309 und 337 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) entnommen.</p> <p>Für Lp(a) erfolgte die Probenentnahme während der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag) sowie an den Tagen 15, 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 3</math> Tagen), an den Tagen 113 und 141 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag). Während der OLTP wurden die Proben an den Tagen 225, 281 und 337 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) entnommen. Der exakte Wert des jeweiligen Blutlipids wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</p>

**Datenanalyse DBTP*****Non-HDL-C- und Gesamtcholesterinwert***

Für den doppelblinden Vergleich zwischen der Evinacumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe wurde die prozentuale und absolute Veränderung der Werte von Non-HDL-C und Gesamtcholesterin in Woche 24 gegenüber dem Wert zur Baseline in der ITT-Population mit einem *Mixed-Effect-Model With Repeated Measures* (MMRM) analysiert. Alle Post-Baseline-Daten, die innerhalb des Zeitfensters von Woche 2 bis Woche 24 für die Wirksamkeitsanalyse verfügbar waren, wurden für die Analyse verwendet. Fehlende Daten wurden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region), Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung × Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren × Messzeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline-Wert und Interaktion Baseline-Wert × Messzeitpunkt.

Dieses Modell wurde mit der *Statistical Analysis System (SAS) Mixed Procedure* mit einer unstrukturierten Korrelationsmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Fehler berechnet. Die Parameter wurden mithilfe der eingeschränkten Maximum-Likelihood-Methode mit dem Newton-Raphson-Algorithmus ermittelt. Die Nenner-Freiheitsgrade wurden unter Zuhilfenahme der Satterthwaite-Approximation bestimmt. Dieses Modell lieferte für beide Behandlungsgruppen für den Baseline-Wert adjustierte LS-Mittelwerte inkl. Standardfehler (SE) zu Woche 24. Der Vergleich beider Behandlungsgruppen erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

***Nüchtern-Triglyceride und Lp(a)-Wert***

Die absolute und prozentuale Veränderung der TG- und Lp(a)-Werte in Woche 24 gegenüber dem Wert zur Baseline wurden mittels multipler Imputation fehlender Werte analysiert, nachdem die Daten logarithmisch transformiert und anschließend zur Erstellung der imputierten Datensätze mittels des TRANSFORM-Statements der SAS-MI-Prozedur zurücktransformiert wurden. Nach der multiplen Imputation erfolgte die Anwendung eines robusten Regressionsmodells zur Ermittlung des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen der ITT-Population mit dem zu analysierenden Endpunkt als Response-Variable mittels M-Schätzer-Funktion (SAS-ROBUSTREG-Prozedur) sowie der Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region und dem korrespondierenden Baseline-Wert. Die kombinierten Mittelwertschätzer beider Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden SE, 95 %-KI und p-Werte wurden mithilfe der MIANALYZE-Prozedur ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde ebenfalls post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

***HDL-C-Wert***

Die prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Wertes in Woche 24 gegenüber dem Wert zur Baseline ist deskriptiv für die ITT-Population dargestellt. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

***Sensitivitätsanalysen DBTP******Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen Veränderung der Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride, Lp(a) und HDL-C zu beurteilen, wurden die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid angewendet.

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab*

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen Veränderung der Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride, Lp(a) und HDL-C zu beurteilen, wurden die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet.

*On-treatment-Analyse*

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C und Gesamtcholesterin zu beurteilen, wurde in einer a priori geplanten Sensitivitätsanalyse die unter „Non-HDL-C- und Gesamtcholesterinwerte“ beschriebene Analysemethode auf die mITT-Population angewendet. Der *Intent-to-treat*-Estimand wurde dabei durch den *On-Treatment*-Estimand ersetzt, d.h. nur Werte, die während der On-treatment-Periode (1. Tag der Administration des Studienmedikaments in der DBTP bis 35 Tage nach der letzten Administration des Studienmedikaments) gemessen wurden, wurden für das MMRM berücksichtigt.

*PMM-Analyse*

Um die Robustheit der mittels MMRM ermittelten Ergebnisse zu beurteilen, wurde in einer a priori geplanten Sensitivitätsanalyse die prozentuale Veränderung von Non-HDL-C und Gesamtcholesterin relativ zur Baseline für die ITT-Population zusätzlich mit einem *Pattern-Mixture-Model* analysiert. Dabei wurden für fehlende Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende LDL-C-Werte wurden 100-mal mittels SAS-MI (unter Anwendung eines Markov-Ketten-Monte-Carlo-Verfahrens) imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese und Region) als feste Effekte sowie dem Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate analysiert. Das SAS-MIANALYZE-Verfahren wurde angewendet, um den LS-MW inkl. SE und p-Wert durch die Kombination der 100 Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae zu generieren.

**Datenanalyse OLTP**

***Non-HDL-C- und Gesamtcholesterinwert***

Der LS-MW (inkl. 95 %-KI) der prozentualen und absoluten Veränderung des Non-HDL-C- und Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels in Woche 48 relativ zur Baseline bzw. Woche 24 für das Open-Label Safety Analysis Set wurde jeweils post-hoc mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

Der Vergleich beider Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) zu Woche 48 sowie der Intragruppenvergleich der Veränderung der Werte zu Woche 48 relativ zur Woche 24 erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

***Nüchtern-Triglyceride und Lp(a)-Wert***

Kombinierte Schätzer für den MW der prozentualen und absoluten Veränderung des Nüchtern-Triglycerid- und Lp(a)-Plasmaspiegels in Woche 48 relativ zur Baseline bzw. Woche 24 für das Open-Label Safety Analysis Set wurde post-hoc wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell der verschiedenen imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die

kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.

Der Vergleich beider Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) zu Woche 48 sowie der Intragruppenvergleich der Veränderung der Werte zu Woche 48 relativ zur Woche 24 erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

#### ***HDL-C-Wert***

Die prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Wertes in Woche 48 gegenüber dem Wert zur Woche 24 bzw. zur Baseline ist deskriptiv für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) zu Woche 48 sowie der Intragruppenvergleich der Veränderung der Werte zu Woche 48 relativ zur Woche 24 wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

#### ***Sensitivitätsanalysen OLTP***

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die OLTP-Analyse der absoluten und relativen Veränderung der Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride, Lp(a) und HDL-C zu beurteilen, wurden die zuvor beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf das Open-Label Safety Analysis Set

- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

angewendet.

**Quellen:** (100-102)

*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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung weiterer Blutlipide 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Veränderung weiterer Blutlipide wurde während der DBTP mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung der Blutlipid-Werte als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

**Veränderung weiterer Blutlipide**

*Prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a)*

*DBTP (ITT-Population)*

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Statistik)

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	n	43	43	41	42	41	43
		MW (SD)	111,3 (114,40)	97,7 (101,99)	101,1 (111,57)	97,1 (114,92)	103,6 (112,25)	100,3 (104,52)
		Median	59,0	51,0	54,0	48,0	57,0	69,0
		Min; Max	5; 462	5; 379	6; 442	4; 517	4; 503	7; 452
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (nmol/l)</b>	n	-	43	41	42	41	43
		MW (SD)	-	-13,6 (31,05)	-10,4 (31,62)	-13,0 (41,10)	-12,1 (41,30)	-11,1 (30,38)
		Median	-	-6,0	-7,0	-8,0	-10,0	-4,0
		Min; Max	-	-83; 59	-104; 82	-135; 99	-103; 121	-91; 50
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	43	41	42	41	43
		MW (SD)	-	-9,63 (22,71)	-8,28 (24,71)	-13,57 (29,75)	-8,85 (31,94)	-5,95 (25,27)
		Median	-	-13,64	-10,82	-18,62	-20,00	-8,86
		Min; Max	-	-56,3; 44,4	-45,9; 60,9	-65,2; 95,7	-50,0; 88,9	-45,9; 40,0
<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	n	22	20	21	20	20	21
		MW (SD)	103,4 (109,43)	91,6 (102,38)	103,2 (116,39)	75,4 (65,58)	79,8 (68,51)	92,5 (95,01)
		Median	53,0	42,0	39,0	49,0	51,5	43,0
		Min; Max	2; 472	3; 446	2; 487	5; 246	3; 252	3; 394

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

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (nmol/l)</b>	n	-	20	21	20	20	21
		MW (SD)	-	-10,8 (20,45)	0,9 (22,19)	-8,6 (35,48)	-4,1 (24,22)	-9,9 (27,16)
		Median	-	-7,5	0,0	1,0	-1,5	-2,0
		Min; Max	-	-66; 22	-42; 51	-109; 29	-79; 29	-78; 46
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	20	21	20	20	21
		MW (SD)	-	-2,54 (25,65)	0,28 (29,65)	3,95 (44,80)	1,74 (33,20)	-1,78 (25,68)
		Median	-	-8,66	0,00	1,39	-0,17	-6,25
		Min; Max	-	-43,6; 50,0	-40,6; 98,0	-65,7; 150,0	-58,1; 62,5	-43,8; 61,3

In der Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse der Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline für die ITT-Population dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe lag der Lp(a)-Wert zur Baseline im Mittel bei 111,3 nmol/l (SD = 114,40; Median = 59,0), während er in der Placebo-Gruppe im Mittel 103,4 nmol/l (SD = 109,43; Median = 53,0) betrug.

In Woche 4 sank der Lp(a)-Wert in der Evinacumab-Gruppe durchschnittlich um -13,6 nmol/l (SD = 31,05; Median = -6,0) bzw. -9,63 % (SD = 22,71; Median = -13,64) auf einen Mittelwert von 97,7 nmol/l (SD = 101,99; Median = 51,0), während der Lp(a)-Wert in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich -10,8 nmol/l (SD = 20,45; Median = -7,5) bzw. -2,54 % (SD = 25,65; Median = -8,66) auf einen Mittelwert von 91,6 nmol/l (SD = 102,38; Median = 42,0) sank. Dieser Wert blieb anschließend in beiden Behandlungsgruppen über den Studienverlauf bis zur Woche 24 weitgehend konstant.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (robustes Regressionsmodell)

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Lp(a) (nmol/l) zur Baseline</b>				
n	43	22	-	-
MW (SEM)	111,3 (17,45)	103,4 (23,33)	-	-
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW <sup>b</sup> (SEM)	-12,18 (4,24)	-11,15 (5,22)	-1,03 (5,62) [-12,29; 10,23] 0,8552	0,0 [-0,6; 0,5]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW <sup>b</sup> (SEM)	-5,5 (4,0)	-3,6 (5,8)	-1,9 (7,1) [-15,7; 12,0] 0,7906	-0,2 [-0,7; 0,4]
<p>a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell der verschiedenen imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p>				



Wie in Tabelle 4-59 dargestellt, wurde in Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des Lp(a)-Wertes von -12,18 nmol/l (SEM = 4,24) in der Evinacumab-Gruppe und -11,15 nmol/l (SEM = 5,22) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es bestand somit mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von -1,03 nmol/l (SEM = 5,62; 95 %-KI [-12,29; 10,23]) zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p = 0,8552$ ). In der Evinacumab-Gruppe konnte dementsprechend eine prozentuale Veränderung von -5,5 % (SEM = 4,0) und in der Placebo-Gruppe von -3,6 % (SEM = 5,8) festgestellt werden. Damit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz von -1,9 % (SEM = 7,1; 95 %-KI [-15,7; -12,0]), womit auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,7906$ ).

#### OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)
<b>Lp(a) zur Baseline<sup>a</sup></b> (nmol/l)	n	44	20
	MW (SD)	114,4 (114,8)	95,3 (110,0)
	Median	65,5	47,0
	Min; Max	5,0; 462,0	2,0; 472,0
<b>Absolute Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b> (nmol/l)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM)	-26,1 (6,9)	-26,6 (7,0)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b> (nmol/l)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM) <b>p-Wert</b>	-4,5 (2,3) 0,0511	-3,4 (2,9) 0,2448
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		0,5 (5,4) [-10,4; 11,4] 0,9247	
<b>Hedges' g</b> (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) <b>95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		-0,3 [-0,9; 0,3]	
<b>Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels</b>			

<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-1,8 (6,6)	-6,1 (7,9)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	0,2 (5,0) 0,9643	-8,6 (6,4) 0,1790
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		4,3 (8,4) [-12,6; 21,2] 0,6127	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,1 [-0,5; 0,6]	
<p>a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.</p> <p>b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>			

In der Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse der prozentualen und absoluten Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe wurde in Woche 48 relativ zu Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des Lp(a)-Wertes von -4,5 nmol/l (SEM = 2,3) beobachtet, womit kein signifikanter Unterschied zwischen Woche 48 und Woche 24 vorlag (p = 0,0511). Entsprechend konnte eine prozentuale Veränderung von 0,2 % (SEM = 5,0) festgestellt werden, welches ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Werte zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt (p = 0,9643).

In der DB Placebo-Gruppe wurde eine mittlere absolute Veränderung von -3,4 nmol/l (SEM = 2,9) in Woche 48 relativ zur Woche 24 beobachtet, womit auch hier kein signifikanter Unterschied vorlag (p = 0,2448). Entsprechend konnte eine prozentuale Veränderung von -8,6 % (SEM = 6,4) festgestellt werden, welches ebenso keinen signifikanten Unterschied der Werte zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt (p = 0,1790).

In Woche 48 wurde im Vergleich zur Baseline mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von 0,5 nmol/l (SEM = 5,4; 95 %-KI [-10,4; 11,4]) kein signifikanter Unterschied zwischen der DB Evinacumab- und der DB Placebo-Gruppe (p = 0,9247) festgestellt. Ebenso zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes von 4,3 % (SEM = 8,4; 95 %-KI [-12,6; -21,2]),

womit auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen der DB Evinacumab- und der DB Placebo-Gruppe vorlag ( $p = 0,6127$ ).

Somit wurden die Ergebnisse der DBTP durch die OLTP bestätigt. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

### **Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceriden und HDL-C**

*DBTP (ITT-Population und Double-Blind Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Non-HDL-C</b>				
<i>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	43	22		
MW (SD)	281,9 (172,61)	269,9 (157,81)		
Median	222,0	207,0	-	-
Min; Max	70; 945	60; 661		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-148,0 (12,3)	-0,4 (17,4)	-147,5 (21,3) [-190,3; -104,8] < 0,0001	-1,3 [-2,0; -0,8]
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-49,7 (3,8)	2,0 (5,4)	-51,7 (6,6) [-64,8; -38,5] < 0,0001	-2,0 [-2,8; -1,5]
<b>Gesamtcholesterin</b>				
<i>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	43	22		
MW (SD)	325,6 (170,76)	315,9 (150,44)		
Median	262,0	254,5	-	-
Min; Max	110; 971	130; 691		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-161,6 (12,2)	-0,4 (17,2)	-161,2 (21,1) [-203,6; -118,9]	-2,5 [-3,2; -1,8]

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
			< 0,0001	
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-47,4 (3,0)	1,0 (4,2)	-48,4 (5,1) [-58,7; -38,1] < 0,0001	-1,5 [-2,1; -0,9]
<b>Nüchtern-Triglyceride</b>				
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22		
MW (SD)	113,1 (68,39)	144,1 (144,54)		
Median	91,0	103,5	-	-
Min; Max	37; 348	41; 723		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-74,62 (3,51)	-39,35 (4,36)	-35,27 (4,69) [-44,67; -25,87] < 0,0001	-0,5 [-1,1; 0,0]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-55,0 (3,1)	-4,6 (7,0)	-50,4 (7,7) [-65,6; -35,2] < 0,0001	-1,8 [-2,6; -1,3]
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	44	21		
MW (SD)	43,9 (14,82)	45,6 (16,38)		
Median	41,5	43,0	-	-
Min; Max	17; 90	20; 72		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)<sup>d</sup></b>				
n	44	20		
MW (SD)	-13,0 (8,31)	-0,3 (9,65)	-12,7 (2,5) [-17,59; -7,81] < 0,0001	-1,6 [-2,2; -1,0]
Median	-12,0	-1,5		
Min; Max	-33; 6	-20; 22		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24<sup>d</sup></b>				
n	44	20		
MW (SD)	-29,60 (13,54)	0,77 (25,13)	-30,37 (5,98) [-42,09; -18,65] < 0,0001	-1,8 [-2,5; -1,3]
Median	-31,56	-2,24		
Min; Max	-58,6; 11,1	-33,3; 73,3		

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<p>a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktionen Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baselinewert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>c: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell der verschieden imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p> <p>d: Ein Hedges' g &gt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die berechneten mittleren Werte weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 24 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-61 für die ITT-Population dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Lp(a)-Werten Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und HDL-C erhoben.

#### Veränderung von Non-HDL-C

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 281,9 mg/dl (SD = 172,61; Median = 222,0) und in der Placebo-Gruppe 269,9 mg/dl (SD = 157,81; Median = 207,0). Der Non-HDL-C-Wert der Patienten beider Studienarme war damit zu Behandlungsbeginn vergleichbar. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von -148,0 mg/dl (SEM = 12,3) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung lediglich -0,4 mg/dl (SEM = 17,4) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Non-HDL-C-Wertes zu Woche 24 betrug in der Evinacumab-Gruppe entsprechend -49,7 % (SEM = 3,8) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung dagegen nur 2,0 % (SEM = 5,4) relativ zur Baseline.

Damit ergab sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -147,5 mg/dl (SEM = 21,3; 95 %-KI [-190,3; -104,8]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Non-HDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,3 (95 %-KI [-2,0; -0,8]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von  $|0,2|$  liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -51,7 % (SEM = 6,6; 95 %-KI [-64,8; -38,5]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten

lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-2,0$  (95 %-KI  $[-2,8; -1,5]$ ), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Da der Non-HDL-C-Plasmaspiegel als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten herangezogen wird, ist eine signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (29). Dies unterstreicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein.

#### Veränderung von Gesamtcholesterin

Der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert lag in der Evinacumab-Gruppe bei  $325,6$  mg/dl (SD =  $170,76$ ; Median =  $262,0$ ) und in der Placebo-Gruppe bei  $315,9$  mg/dl (SD =  $150,44$ ; Median =  $254,5$ ). Damit war der Gesamtcholesterin-Wert der Patienten beider Studienarme zu Behandlungsbeginn vergleichbar. Die mittlere absolute Veränderung des berechneten Gesamtcholesterin-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe  $-161,6$  mg/dl (SEM =  $12,2$ ) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe lediglich  $-0,4$  mg/dl (SEM =  $17,2$ ). Dementsprechend betrug die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Gesamtcholesterin-Wertes nach 24 Wochen in der Evinacumab-Gruppe  $-47,4$  % (SEM =  $3,0$ ) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe  $1,0$  % (SEM =  $4,2$ ) relativ zur Baseline.

Nach 24 Wochen zeigte sich unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von  $-161,2$  mg/dl (SEM =  $21,1$ ; 95 %-KI  $[-203,6; -118,9]$ ) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-2,5$  (95 %-KI  $[-3,2; -1,8]$ ), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von  $|0,2|$  liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug  $-48,4$  % (SEM =  $5,1$ ; 95 %-KI  $[-58,7; -38,1]$ ). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-1,5$  (95 %-KI  $[-2,1; -0,9]$ ), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden

Der Nüchtern-Triglycerid-Wert lag zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe im Mittel bei  $113,1$  mg/dl (SD =  $68,39$ ; Median =  $91,0$ ) und in der Placebo-Gruppe im Mittel bei  $144,1$  mg/dl (SD =  $144,54$ ; Median =  $103,5$ ). Die Werte in beiden Behandlungsarmen waren damit zu Studienbeginn vergleichbar. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung der mittleren Werte der Nüchtern-Triglyceride um  $-74,62$  mg/dl (SEM =  $3,51$ ) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung  $-39,35$  mg/dl (SEM =  $4,36$ ) in Relation zur Baseline. Die mittlere

prozentuale Veränderung zu Woche 24 betrug dementsprechend in der Evinacumab-Gruppe -55,0 % (SEM = 3,1) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -4,6 % (SEM = 7,0) relativ zur Baseline.

Somit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -35,27 mg/dl (SEM = 4,69; 95 %-KI [-44,67; -25,87]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -0,5 (95 %-KI [-1,1; 0,0]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug -50,4 % (SEM = 7,7; 95 %-KI [-65,6; -35,2]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -1,8 (95 %-KI [-2,6; -1,3]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Somit kann neben LDL-C mit dem Nüchtern-Triglycerid-Wert ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei HoFH-Patienten (31) unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Eine Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes ist zusätzlich im Zusammenhang mit reduzierten LDL-C- und HDL-C-Plasmaspiegeln ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32).

#### Veränderung von HDL-C

Der berechnete mittlere HDL-C-Wert betrug zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe 43,9 mg/dl (SD = 14,82; Median = 41,5) und in der Placebo-Gruppe 45,6 mg/dl (SD = 16,38; Median = 43,0). Der HDL-C-Wert in beiden Studienarmen war damit zu Behandlungsbeginn vergleichbar. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes um -13,0 mg/dl (SD = 8,31; Median = -12,0) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung -0,3 mg/dl (SD = 9,65; Median = -1,5) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 24 betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -29,60 % (SD = 13,54; Median = -31,56) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 0,77 % (SD = 25,13; Median = -2,24) relativ zur Baseline.

So zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz von -12,7 mg/dl (SEM = 2,5; 95 %-KI [-17,59; -7,81]) zwischen den Behandlungsgruppen. Somit wird HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen

den Behandlungsarmen lag bei -30,37 % (SEM = 5,98; 95 %-KI [-42,09; -18,65]). Auch hier zeigte sich, dass HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt wird als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -1,8 (95 %-KI [-2,5; -1,3]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht.

Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Vielmehr sind reduzierte Spiegel von LDL-C, HDL-C und TG ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als belegt, sodass nicht von einem nachteiligen Effekt von Evinacumab durch die Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels ausgegangen werden kann (33, 34).



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

OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Non-HDL-C		Gesamtcholesterin		Nüchtern-Triglyceride		HDL-C <sup>a</sup>	
		DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)
Zur Baseline <sup>b</sup> (mg/dl)	n	44	20	44	20	44	20	44	20
	MW (SD)	279,6 (171,3)	259,2 (148,9)	323,5 (169,3)	305,2 (141,4)	113,2 (67,6)	146,3 (151,8)	43,9 (14,8)	46 (16,7)
	Median	219,0	207,0	257,5	254,5	91,0	101,0	41,5	44
	Min; Max	70,0; 945,0	60,0; 661,0	110,0; 971,0	130,0; 691,0	37,0; 348,0	41,0; 723,0	17; 90	20; 72
<b>Absolute Veränderung</b>									
Woche 48 relativ zur Baseline <sup>b</sup> (mg/dl)	LS-MW <sup>c</sup> (SEM/SD <sup>d</sup> )	-139,4 (7,4)	-160,5 (11,1)	-153,9 (7,5)	-172,8 (11,2)	-74,2 (2,5)	-76,3 (3,2)	-14,2 (7,9)	-13,9 (10,4)
Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)	LS-MW <sup>c</sup> (SEM/SD <sup>d</sup> ) p-Wert	3,0 (9,3) 0,7505	-148,5 (13,9) <0,0001	1,6 (9,2) 0,8632	-161,0 (13,8) <0,0001	2,2 (3,4) 0,5129	-39,7 (5,1) <0,0001	-0,9 (6,3) 0,3600	-14 (10,7) <0,0001
Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert		21,1 (13,4) [-5,8; 47,9] 0,1214		18,9 (13,5) [-8,2; 45,9] 0,1678		2,1 (3,5) [-4,8; 9,0] 0,5475		-0,3 (2,7) [-5,6; 5] 0,9138	
Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI] <sup>e</sup>		0,0 [-0,5; 0,6]		0,0 [-0,5; 0,6]		0,4 [-0,2; 1,0]		0,0 [-0,6; 0,5]	

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

<b>Prozentuale Veränderung</b>									
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>	<b>LS-MW<sup>c</sup> (SEM/SD<sup>d</sup>)</b>	-45,5 (4,0)	-58,4 (6,0)	-44,6 (2,8)	-53,4 (4,2)	-51,9 (2,9)	-56,2 (3,8)	-32 (13)	-26,9 (19,5)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup> (SEM/SD<sup>d</sup>) p-Wert</b>	2,5 (3,2) 0,4365	-58,4 (4,7) <0,0001	1,2 (2,5) 0,6373	-52,6 (3,7) <0,0001	4,9 (4,0) 0,2140	-51,3 (8,7) <0,0001	-5 (20,6) 0,1234	-42,7 (27,8) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		12,9 (7,2) [-1,6; 27,4] 0,0792		8,8 (5,1) [-1,3; 18,9] 0,0864		4,3 (4,1) [-3,9; 12,4] 0,2963		-5,1 (5) [-14,9; 4,7] 0,3200	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>e</sup></b>		0,4 [-0,2; 1,0]		0,4 [-0,2; 0,9]		0,4 [-0,1; 1,0]		-0,3 [-0,9; 0,2]	
<p>a: Bei den absoluten und prozentualen Veränderungen von HDL-C zu Woche 48 ist eine Patientenzahl von n=42 (DB Evinacumab-Gruppe) und von n=18 (DB Placebo-Gruppe) berücksichtigt worden.</p> <p>b: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.</p> <p>c: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>d: SEM ist für die Endpunkte Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceride angegeben. SD ist für den Endpunkt HDL-C angegeben.</p> <p>e: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>									

Die berechneten mittleren Werte weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-62 das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt. Es wurden zusätzlich zu den Lp(a)-Werten Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und HDL-C erhoben.

#### Veränderung von Non-HDL-C

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von 3,0 mg/dl (SEM = 9,3) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab-Gruppe vorlag ( $p = 0,7505$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Non-HDL-C-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend 2,5 % (SEM = 3,2) in Relation zur Woche 24, was keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,4365$ ). Dies bestätigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit wie eine 24-wöchige Behandlung aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -148,5 mg/dl (SEM = 13,9), was eine statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -58,4 % (SEM = 4,7), welche ebenfalls einer statistisch signifikanten Verringerung des Non-HDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 entspricht ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Non-HDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von 21,1 mg/dl (SEM = 13,4; 95 %-KI [-5,8; 47,9];  $p = 0,1214$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 12,9 % (SEM = 7,2; 95 %-KI [-1,6; 27,4];  $p = 0,0792$ ). Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Non-HDL-C-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann und diese hohe Wirksamkeit auch über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten bleibt.

#### Veränderung von Gesamtcholesterin

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes von 1,6 mg/dl (SEM = 9,2) gemessen; womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab-Gruppe vorlag ( $p = 0,8632$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Gesamtcholesterin-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend 1,2 % (SEM = 2,5) in Relation zur Woche 24, welches ebenso keinen signifikanten Unterschied darstellt ( $p = 0,6373$ ). Somit

wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab nach 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung hat.

In der DB Placebogruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -161,0 mg/dl (SEM = 13,8), was eine statistisch signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -52,6 % (SEM = 3,7), welche ebenfalls einer statistisch signifikanten Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen ergab sich im Vergleich zur Baseline eine mittlere Differenz des Gesamtcholesterin-Wertes von 18,9 mg/dl (SEM = 13,5; 95 %-KI [-8,2; 45,9];  $p = 0,1678$ ) zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 48 betrug 8,8 % (SEM = 5,1; 95 %-KI [-1,3; 18,9];  $p = 0,0864$ ). Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Gesamtcholesterin-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann und dass diese hohe Wirksamkeit über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen stabil bleibt.

#### Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes von 2,2 mg/dl (SEM = 3,4) gemessen ( $p = 0,5129$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug entsprechend 4,9 % (SEM = 4,0;  $p = 0,2140$ ). Diese Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass die für einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab über 48 Wochen bestehen bleibt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -39,7 mg/dl (SEM = 5,1), was eine statistisch signifikante Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -51,3 % (SEM = 8,7), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ) und somit die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 24 Wochen bestätigt.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes im Vergleich zur Baseline von 2,1 mg/dl (SEM = 3,5; 95 %-KI [-4,8; 9,0];  $p = 0,5475$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 48 betrug 4,3 % (SEM = 4,1; 95 %-KI [-3,9; 12,4];

$p = 0,2963$ ). Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Nüchtern-Triglycerid-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann und dass diese hohe Wirksamkeit über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen stabil bleibt.

#### Veränderung von HDL-C

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes von  $-0,9$  mg/dl ( $SD = 3,4$ ) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab-Gruppe vorlag ( $p = 0,3600$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren HDL-C-Wertes betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend  $-5\%$  ( $SD = 20,6$ ), was ebenso keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,1234$ ). Somit wird auch hier gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab nach 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung hat.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24  $-14$  mg/dl ( $SD = 10,7$ ), was eine statistisch signifikante Verringerung des HDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug  $-42,7\%$  ( $SD = 27,8$ ) relativ zur Woche 24, welche ebenso eine statistisch signifikante Verringerung des HDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels für die DB Placebo-Gruppe zu Woche 48 wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als belegt, sodass nicht von einem nachteiligen Effekt von Evinacumab durch die Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels ausgegangen werden kann (33, 34).

In Woche 48 ergab sich außerdem zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB-Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des HDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von  $-0,3$  mg/dl ( $SEM = 2,7$ ; 95 %-KI  $[-5,6; 5]$ ;  $p = 0,9138$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug  $-5,1\%$  ( $SEM = 5$ ; 95 %-KI  $[-14,9; 4,7]$ ;  $p = 0,3200$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass eine 48-wöchige Evinacumab-Behandlung eine vergleichbare Wirkung auf den HDL-C-Plasmaspiegel wie eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung hat, jeweils zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie.

**Sensitivitätsanalysen**

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid*

Prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a): DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid (deskriptive Statistik)

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	n	31	31	30	30	29	31
		MW (SD)	120 (109,6)	105,5 (101,5)	106 (107,1)	101,1 (105,3)	110,4 (102,6)	104,4 (98,1)
		Median	89	59	74	65	75	71
		Min; Max	5; 420	5; 374	6; 390	4; 393	4; 353	7; 352
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (nmol/l)</b>	n	-	31	30	30	29	31
		MW (SD)	-	-14,5 (32,5)	-12,3 (36,4)	-17,4 (45,1)	-16,3 (46,1)	-15,7 (32,7)
		Median	-	-6	-9,5	-8,5	-13	-6
		Min; Max	-	-78; 59	-104; 82	-135; 99	-103; 121	-91; 50
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	31	30	30	29	31
		MW (SD)	-	-11,5 (21,7)	-10,4 (24,4)	-18,6 (24)	-14,4 (26,7)	-10,6 (23,2)
		Median	-	-14,3	-18,2	-22,3	-21,4	-14,9
		Min; Max	-	-56,3; 33,3	-45,9; 50	-65,2; 45,2	-50; 73,8	-45,9; 40
<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	n	18	16	17	16	16	17
		MW (SD)	113,9 (117,8)	101,8 (111,6)	116,6 (125,7)	82,3 (70,3)	89,4 (72,3)	103,2 (102,9)
		Median	65	44,5	97	53	66	63
		Min; Max	2; 472	3; 446	2; 487	5; 246	3; 252	3; 394
	<b>Absolute Veränderung</b>	n	-	16	17	16	16	17

---

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

---

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
	relativ zur Baseline (nmol/l)	MW (SD)	-	-12,1 (22,4)	3,4 (23,1)	-8,5 (39,7)	-1,4 (26)	-10,1 (28,8)
		Median	-	-7,5	2	2,5	6,5	-2
		Min; Max	-	-66; 22	-42; 51	-109; 29	-79; 29	-78; 46
	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	-	16	17	16	16	17
		MW (SD)	-	-1,2 (26,9)	3 (31,8)	8,7 (48,6)	9 (32)	-1,2 (26,5)
		Median	-	-8,8	1,8	2,9	8,6	-6,2
		Min; Max	-	-43,6; 50	-40,6; 98	-65,7; 150	-40; 62,5	-43,8; 61,3

In der Tabelle 4-63 sind die Ergebnisse der Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe lag der Lp(a)-Wert zur Baseline im Mittel bei 120,0 nmol/l (SD = 109,6; Median = 89) und in der Placebo-Gruppe bei 113,9 nmol/l (SD = 117,8; Median = 65).

In Woche 4 sank der Lp(a)-Wert in der Evinacumab-Gruppe durchschnittlich um -14,5 nmol/l (SD = 32,5; Median = -6) bzw. -11,5 % (SD = 21,7; Median = -14,3) auf einen Mittelwert von 105,5 nmol/l (SD = 101,5; Median = 59), während der Lp(a)-Wert in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich -12,1 nmol/l (SD = 22,4; Median = -7,5) bzw. -1,2 % (SD = 26,9; Median = -8,8) auf einen Mittelwert von 101,8 nmol/l (SD = 111,6; Median = 44,5) sank. Dieser Wert blieb in beiden Behandlungsgruppen über den Studienverlauf bis zur Woche 24 weitgehend konstant.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid (robustes Regressionsmodell)

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Lp(a) (nmol/l) zur Baseline</b>				
n	31	17	-	-
MW (SD)	120 (19,68)	113,2 (29,43)		
Median	89	55		
Min; Max	5; 420	2; 472		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW <sup>b</sup> (SEM)	-21,93 (8,14)	-14,47 (7,16)	-7,46 (7,15) [-21,89; 6,97] 0,3026	-0,2 [-0,8; 0,4]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW <sup>b</sup> (SEM)	-13,96 (9,51)	-5,02 (8,36)	-8,95 (8,35) [-25,81; 7,91] 0,2900	-0,4 [-1,0; 0,2]



	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<p>a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell-Analysen der verschiedenen imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p>				

Wie in Tabelle 4-64 dargestellt, wurde in Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des Lp(a)-Wertes von -21,93 nmol/l (SEM = 8,14) in der Evinacumab-Gruppe und -14,47 nmol/l SEM = (7,16) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es bestand somit auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von -7,46 nmol/l (SEM = 7,15; 95 %-KI [-21,89; 6,97]) zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein (p = 0,3026). In der Evinacumab-Gruppe konnte dementsprechend eine prozentuale Veränderung von -13,96 % (SEM = 9,51) und in der Placebo-Gruppe von -5,02 % (SEM = 8,36) festgestellt werden. Damit zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline eine mittlere Differenz der Veränderung des Lp(a)-Wertes von -8,95 % (SEM = 8,35; 95 %-KI [-25,81; 7,91]), womit auch hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorlag (p = 0,2900).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bestätigen somit die Ergebnisse der Analyse der ITT-Population.

#### Prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a): OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

		<b>DB Evinacumab (N = 32)</b>	<b>DB Placebo (N = 16)</b>
<b>Lp(a) zur Baseline<sup>a</sup> (nmol/l)</b>	n	32	16
	MW (SD)	123,9 (110,0)	105,1 (120,4)
	Median	95,0	53,0

	Min; Max	5,0; 420,0	2,0; 472,0
<b>Absolute Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (nmol/l)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-25,8 (9,1)	-19,8 (8,1)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (nmol/l)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	-12,7 (4,6) 0,0056	-2,0 (4,1) 0,6187
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		-6,0 (8,2) [-22,5; 10,5] 0,4647	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		-0,5 [-1,1; 0,2]	
<b>Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-24,3 (11,9)	-18,2 (10,5)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	-5,4 (9,1) 0,5561	-11,5 (8,1) 0,1573
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		-6,1 (10,7) [-27,6; 15,5] 0,5741	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		-0,4 [-1,1; 0,2]	
<p>a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.</p> <p>B: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>C: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>			

In der Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse der prozentualen und absoluten Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss der Patienten, welche im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe wurde in Woche 48 relativ zu Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des Lp(a)-Wertes von -12,7 nmol/l (SEM = 4,6; p = 0,0056) beobachtet. Die prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Woche 24 betrug -5,4 % (SEM = 9,1; p = 0,5561).

In der DB Placebo-Gruppe wurde eine mittlere absolute Veränderung von -2,0 nmol/l (SEM = 4,1; p = 0,6187) in Woche 48 relativ zur Woche 24 beobachtet. Ebenso konnte eine prozentuale Veränderung zu Woche 48 relativ zur Woche 24 von -11,5 % (SEM = 8,1; p = 0,1573) festgestellt werden.

Unter Ausschluss der Patienten, welche ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von -6,0 nmol/l (SEM = 8,2; 95 %-KI [-22,5; 10,5]; p = 0,4647). Ebenso zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes von -6,1 % (SEM = 10,7; 95 %-KI [-27,6; 15,5]; p = 0,5741).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Population des Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bestätigen somit die Ergebnisse der DBTP sowie des gesamten Open-Label Safety Analysis Set.

#### Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceriden und HDL-C: DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Non-HDL-C</b>				
<i>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	31	18		
MW (SD)	310,7 (192,2)	275,9 (172,1)		
Median	276,0	198,5	-	-
Min; Max	70,0; 945,0	60,0; 661,0		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-167,6 (15,8)	8,2 (21,2)	-175,8 (27,3) [-231,2; -120,4] < 0,0001	-1,5 [-2,2; -0,9]
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				

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

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-51,1 (4,3)	7,3 (5,9)	-58,5 (7,5) [-73,6; -43,3] < 0,0001	-2,2 [-3,0; -1,5]
<b>Gesamtcholesterin</b>				
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	31	18	-	-
MW (SD)	356,4 (188,7)	320,2 (162,8)		
Median	315,0	252,0		
Min; Max	110,0; 971,0	130,0; 691,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-181,6 (15,4)	8,2 (20,7)	-189,7 (26,7) [-243,8; -135,7] < 0,0001	-1,6 [-2,4; -1,0]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-49,3 (3,2)	5,8 (4,4)	-55,0 (5,6) [-66,4; -43,6] < 0,0001	-2,8 [-3,7; -2,0]
<b>Nüchtern-Triglyceride</b>				
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	31	18	-	-
MW (SD)	123,8 (13,37)	162,6 (36,29)		
Median	92	111,5		
Min; Max	45; 348	45; 723		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-84,44 (15,99)	-36,65 (15,42)	-47,79 (6,09) [-60,08; -35,50] < 0,0001	-0,4 [-1,1; 0,2]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>b</sup>	-49,97 (7,65)	-3,59 (6,81)	-46,38 (6,24) [-58,97; -33,78] < 0,0001	-1,8 [-2,6; -1,1]
<b>HDL-C</b>				
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	31	18	-	-
MW (SD)	45,6 (14,8)	44,3 (16,1)		
Median	46	41		

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
Min; Max	24; 90	20; 70		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)<sup>c</sup></b>				
n	31	17	-17,0 (2,57) [-22,04; -11,96] < 0,0001	-2,0 [-2,8; -1,3]
MW (SD)	-14,8 (8,2)	2,2 (8,7)		
Median	-14	1		
Min; Max	-33; -1	-9; 22		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24<sup>c</sup></b>				
n	31	17	-37,4 (6,42) [-49,99; -24,81] < 0,0001	-2,1 [-2,9; -1,4]
MW (SD)	-31,7 (11,8)	5,7 (25)		
Median	-32,7	4,2		
Min; Max	-58,6; -1,9	-33,3; 73,3		
<p>a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell-Analysen der verschiedenen imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p> <p>c: Ein Hedges' g &gt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die berechneten mittleren Werte weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 24 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-66 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Lp(a)-Werten Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und HDL-C erhoben.

#### Veränderung von Non-HDL-C

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 310,7 mg/dl (SD = 192,2; Median = 276,0) und in der Placebo-Gruppe 275,9 mg/dl (SD = 172,1; Median = 198,5). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von -167,6 mg/dl (SEM = 15,8) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 8,2 mg/dl (SEM = 21,2) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes lag dementsprechend zu Woche 24 in der Evinacumab-Gruppe bei -51,1 % (SEM = 4,3) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 7,3 % (SEM = 5,9) relativ zur Baseline.

Damit ergab sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -175,8 mg/dl (SEM = 27,3; 95 %-KI [-231,2; -120,4]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,5 (95 %-KI [-2,2; -0,9]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von |0,2| liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -58,5 % (SEM = 7,5; 95 %-KI [-73,6; -43,3]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -2,2 (95 %-KI [-3,0; -1,5]), was einem großen Effekt entspricht, der ebenfalls eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von Gesamtcholesterin

Zur Baseline lag der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert in der Evinacumab-Gruppe bei 356,4 mg/dl (SD = 188,7; Median = 315,0) und in der Placebo-Gruppe bei 320,2 mg/dl (SD = 162,8; Median = 252,0). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Gesamtcholesterin-Wertes zu Woche 24 von -181,6 mg/dl (SEM = 15,4) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 8,2 mg/dl (SEM = 20,7) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Gesamtcholesterin-Wertes nach 24 Wochen betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -49,3 % (SEM = 3,2) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 5,8 % (SEM = 4,4) relativ zur Baseline.

So zeigte sich unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, im Vergleich zur Baseline nach 24 Wochen unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -189,7 mg/dl (SEM = 26,7; 95 %-KI [-243,8; -135,7]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,6 (95 %-KI [-2,4; -1,0]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von |0,2| liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen betrug -55,0 % (SEM = 5,6; 95 %-KI [-66,4; -43,6]). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer alleinigen Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -2,8 (95 %-KI [-3,7; -2,0]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden

Der Nüchtern-Triglycerid-Wert lag zur Baseline für die Evinacumab-Gruppe im Mittel bei 123,8 mg/dl (SD = 13,37; Median = 92,0) und für die Placebo-Gruppe im Mittel bei

162,6 mg/dl (SD = 36,29; Median = 111,5). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 24 von -84,44 mg/dl (SEM = 15,99) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung -36,65 mg/dl (SEM = 15,42) relativ zur Baseline. In Woche 24 wurde dementsprechend in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes um -49,97 % (SEM = 7,65) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -3,59 % (SEM = 6,81) relativ zur Baseline.

Somit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -47,79 mg/dl (SEM = 6,09; 95 % KI [-60,08; -35,50]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug dabei -0,4 (95 %-KI [-1,1; 0,2]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes betrug -46,38 % (SEM = 6,24; 95 % KI [-58,97; -33,78]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,8 (95 %-KI [-2,6; -1,1]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von HDL-C

Zur Baseline lag der berechnete mittlere HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe bei 45,6 mg/dl (SD = 14,8; Median = 46) und in der Placebo-Gruppe bei 44,3 mg/dl (SD = 16,1; Median = 41). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes zu Woche 24 von -14,8 mg/dl (SD = 8,2; Median = -14) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 2,2 mg/dl (SD = 8,7; Median = 1) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten HDL-C-Wertes nach 24 Wochen betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -31,7 % (SD = 11,8; Median = -32,7) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 5,7 % (SD = 25,0; Median = 4,2) relativ zur Baseline.

So zeigte sich unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz von -17,0 mg/dl (SEM = 2,57; 95 %-KI [-22,04; -11,96]) zwischen den Behandlungsgruppen. Somit wird HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -2,0 (95 %-KI [-2,8; -1,3]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen lag bei -37,4 % (SEM = 6,42; 95 %-KI [-49,99; -24,81]). Auch hier zeigte sich, dass HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt wird als mit einer Behandlung

mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-2,1$  (95 %-KI  $[-2,9; -1,4]$ ), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid sind damit konsistent zu den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population. Auch bei den Patienten ohne Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid konnten demnach mit dem Gesamtcholesterin- und dem Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegel zwei Parameter, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie in Kombination mit Placebo (29, 31).



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

Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceriden und HDL-C: OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid

		Non-HDL-C		Gesamtcholesterin		Nüchtern-Triglyceride		HDL-C <sup>a</sup>	
		DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)	DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)	DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)	DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)
<b>Zur Baseline<sup>b</sup></b> <b>(mg/dl)</b>	n	32	16	32	16	32	16	32	16
	MW (SD)	306,6 (190,4)	263,4 (164,1)	352,5 (186,9)	307,5 (154,1)	123,6 (73,2)	167,8 (163,1)	45,9 (14,7)	44,1 (16,9)
	Median	269,5	198,5	308,5	252,0	94,5	104,5	47	41
	Min; Max	70,0; 945,0	60,0; 661,0	110,0; 971,0	130,0; 691,0	45,0; 348,0	45,0; 723,0	24; 90	20; 70
<b>Absolute Veränderung</b>									
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b> <b>(mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup></b> <b>(SEM/SD<sup>d</sup>)</b>	-153,8 (8,2)	-170,2 (11,9)	-168,6 (8,1)	-182,7 (11,8)	-88,7 (18,2)	-92,6 (18,2)	-15,3 (8,1)	-12,8 (11,5)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b> <b>(mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup></b> <b>(SEM/SD<sup>d</sup>)</b> <b>p-Wert</b>	6,9 (12,4) 0,5842	-160,2 (18,0) <0,0001	5,3 (12,3) 0,6723	-173,2 (17,9) <0,0001	-28,3 (23,2) 0,2230	-81,2 (22,9) 0,0004	-0,7 (6,8) 0,5772	-15,6 (10,8) 0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		16,4 (15,0) [-13,9; 46,7] 0,2815		14,1 (14,9) [-15,9; 44,1] 0,3478		4,0 (4,7) [-5,6; 13,5] 0,4044		-2,5 (3,4) [-9,2; 4,2] 0,4734	
<b>Hedges' g</b> <b>(absolute Veränderung in</b>		-0,1 [-0,8; 0,5]		-0,1 [-0,8; 0,5]		0,4 [-0,2; 1,1]		-0,3 [-0,9; 0,4]	

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

<b>Woche 48 relativ zur Baseline)</b> <b>95 %-[KI]<sup>e</sup></b>									
<b>Prozentuale Veränderung</b>									
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>	<b>LS-MW<sup>c</sup> (SEM/SD<sup>d</sup>)</b>	-44,9 (5,0)	-56,5 (7,2)	-45,0 (3,2)	-51,4 (4,7)	-47,7 (6,6)	-51,5 (6,0)	-32,5 (11,5)	-24,3 (20,6)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup> (SEM/SD<sup>d</sup>) p-Wert</b>	3,9 (3,8) 0,3082	-61,5 (5,5) <0,0001	2,1 (2,9) 0,4785	-55,0 (4,2) <0,0001	13,8 (7,9) 0,0804	-38,5 (7,5) <0,0001	-3,6 (19,2) 0,3129	-45,3 (26,1) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		11,6 (9,1) [-6,7; 29,9] 0,2071		6,4 (5,9) [-5,6; 18,4] 0,2869		3,8 (5,5) [-7,3; 14,8] 0,4970		-8,2 (5,9) [-19,8; 3,4] 0,1825	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>e</sup></b>		0,3 [-0,4; 1,0]		0,2 [-0,4; 0,9]		0,4 [-0,3; 1,1]		-0,5 [-1,2; 0,1]	
<p>a: Bei den absoluten und prozentualen Veränderungen von HDL-C zu Woche 48 ist eine Patientenzahl von n=30 (DB Evinacumab-Gruppe) und von n=14 (DB Placebo-Gruppe) berücksichtigt worden.</p> <p>b: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.</p> <p>c: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>d: SEM ist für die Endpunkte Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceride angegeben. SD ist für den Endpunkt HDL-C angegeben.</p> <p>e: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>									

Die berechneten mittleren Werte weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-67 des Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Lp(a)-Werten Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und HDL-C erhoben.

#### Veränderung von Non-HDL-C

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von 6,9 mg/dl (SEM = 12,4;  $p = 0,5842$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Non-HDL-C-Wertes zu Woche 48 betrug entsprechend 3,9 % (SEM = 3,8;  $p = 0,3082$ ) in Relation zur Woche 24. Somit wird auch hier die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab demonstriert.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -160,2 mg/dl (SEM = 18,0), was eine statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -61,5 % (SEM = 5,5) relativ zur Woche 24, welche ebenfalls einer statistisch signifikanten Verringerung des Non-HDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 entspricht ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP demonstrierte anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Non-HDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von 16,4 mg/dl (SEM = 15,0; 95 %-KI [-13,9; 46,7];  $p = 0,2815$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 11,6 % (SEM = 9,1; 95 %-KI [-6,7; 29,9],  $p = 0,2071$ ). Dies verdeutlicht, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Non-HDL-C-Wert eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuocol und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von Gesamtcholesterin

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes von 5,3 mg/dl (SEM = 12,3;  $p = 0,6723$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Gesamtcholesterin-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend 2,1 % (SEM = 2,9;  $p = 0,4785$ ) in Relation zur Woche 24. Dies demonstriert die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -173,2 mg/dl (SEM = 17,9), welche eine statistisch signifikante Verringerung ausmacht ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug zu Woche 48 relativ zur Woche 24 -55,0 % (SEM = 4,2), was eine statistisch signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die in der DBTP nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes im Vergleich zur Baseline von 14,1 mg/dl (SEM = 14,9; 95 %-KI [-15,9; 44,1];  $p = 0,3478$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes in Woche 48 relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen betrug 6,4 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-5,6; 18,4];  $p = 0,2869$ ). Auch diese Ergebnisse bestätigen, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Gesamtcholesterin-Wert senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuco und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes von -28,3 mg/dl (SEM = 23,2;  $p = 0,2230$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug entsprechend 13,8 % (SEM = 7,9;  $p = 0,0804$ ). Dies bestätigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit wie eine 24-wöchige Behandlung aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -81,2 mg/dl (SEM = 22,9), was eine statistisch signifikante Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes darstellt ( $p = 0,0004$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -38,5 % (SEM = 7,5), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ) und somit die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 24 Wochen bestätigt.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes im Vergleich zur Baseline von 4,0 mg/dl (SEM = 4,7; 95 %-KI [-5,6; 13,5];  $p = 0,4044$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 betrug 3,8 % (SEM = 5,5; 95 %-KI [-7,3; 14,8];  $p = 0,4970$ ). Dies bestätigt die Ergebnisse, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen

zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Nüchtern-Triglycerid-Wert senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen 48-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche ProbucoL und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von HDL-C

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes von -0,7 mg/dl (SD = 6,8;  $p = 0,5772$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren HDL-C-Wertes zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend -3,6 % (SD = 19,2;  $p = 0,3129$ ). Somit wird erneut eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit von Evinacumab nach 48 Wochen Behandlung im Vergleich zu 24 Wochen Behandlung gezeigt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung -15,6 mg/dl (SD = 10,8) zu Woche 48 in Relation zur Woche 24, welche eine statistisch signifikante Verringerung des HDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -45,3 % (SD = 26,1), welche eine statistisch signifikante Verringerung des HDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels für die DB Placebo-Gruppe zu Woche 48 wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als belegt, sodass auch hier nicht von einem nachteiligen Effekt von Evinacumab durch die Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels ausgegangen werden kann (33, 34).

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB-Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des HDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von -2,5 mg/dl (SEM = 3,4; 95 %-KI [-9,2; 4,2];  $p = 0,4734$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 lag bei -8,2 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-19,8; 3,4]). Auch hier zeigte sich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der DB Evinacumab- und der DB Placebo-Gruppe vorlag ( $p = 0,1825$ ). Dies zeigt erneut, dass eine Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen eine vergleichbare Wirkung auf den HDL-C-Plasmaspiegel wie eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen hat, jeweils zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche ProbucoL und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Set bestätigt werden.

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

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab*

Prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a): DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (deskriptive Statistik)

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	n	19	19	18	18	18	19
		MW (SD)	140,3 (125,9)	119,8 (114,3)	124 (122,6)	115,7 (119)	127,1 (113,7)	123,3 (109,2)
		Median	135	59	74	65	89,5	73
		Min; Max	5; 420	5; 374	6; 390	4; 393	4; 353	7; 352
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (nmol/l)</b>	n	-	19	18	18	18	19
		MW (SD)	-	-20,4 (36,5)	-14,4 (41,9)	-23,2 (50,9)	-20,1 (55,2)	-17 (36,3)
		Median	-	-6	-11	-8	-13	-3
		Min; Max	-	-78; 45	-104; 82	-135; 99	-103; 121	-91; 35
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	19	18	18	18	19
		MW (SD)	-	-14,1 (22,1)	-7,1 (26,8)	-18,9 (24,3)	-12,7 (29,8)	-5,6 (21,7)
		Median	-	-18,8	-18,6	-22,9	-21,3	-7,1
		Min; Max	-	-56,3; 27,4	-45,9; 50	-65,2; 41,4	-50; 73,8	-45,9; 40
<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	n	11	11	11	11	11	11
		MW (SD)	75,7 (79,6)	63,7 (61,2)	71,9 (72,1)	70,7 (64,7)	68,5 (63,3)	65,2 (63,5)
		Median	43	41	33	46	40	41
		Min; Max	2; 264	3; 198	2; 222	5; 196	3; 185	3; 195
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (nmol/l)</b>	n	-	11	11	11	11	11
		MW (SD)	-	-12,0 (21,3)	-3,8 (22,9)	-5 (34,9)	-7,3 (28,8)	-10,5 (22,1)
		Median	-	-4	-4	3	1	-2

---

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

---

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24
	Min; Max	-	-66; 10	-42; 50	-103; 29	-79; 29	-69; 12
	n	-	11	11	11	11	11
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	-	-3,9 (28,9)	-1,5 (38,7)	15,5 (53,6)	3,4 (33,6)	-4,9 (25,6)
	Median	-	-9,7	-9,3	7	8,4	-6,2
	Min; Max	-	-43,6; 50	-40,6; 98	-39; 150	-40; 56,9	-43,8; 50

In der Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse der Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe lag der Lp(a)-Wert zur Baseline im Mittel bei 140,3 nmol/l (SD = 125,9; Median = 135), während er in der Placebo-Gruppe im Mittel 75,7 nmol/l (SD = 79,6; Median = 43) betrug.

In Woche 4 sank der Lp(a)-Wert in der Evinacumab-Gruppe durchschnittlich um -20,4 nmol/l (SD = 36,5; Median = -6) bzw. -14,1 % (SD = 22,1; Median = -18,8) auf einen Mittelwert von 119,8 nmol/l (SD = 114,3; Median = 59), während der Lp(a)-Wert in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich -12,0 nmol/l (SD = 21,3; Median = -4) bzw. -3,9 % (SD = 28,9; Median = -9,7) auf einen Mittelwert von 63,7 nmol/l (SD = 61,2; Median = 41) sank. Dieser Wert blieb in beiden Behandlungsgruppen über den Studienverlauf bis zur Woche 24 weitgehend konstant.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (robustes Regressionsmodell)

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Lp(a) (nmol/l) zur Baseline</b>				
n	19	11	-	-
MW (SD)	140,3 (28,89)	75,73 (24,01)		
Median	135	43		
Min; Max	5; 420	2; 264		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW <sup>b</sup> (SEM)	-11,72 (10,64)	-17,83 (9,11)	6,11 (11,23) [-17,12; 29,34] 0,5912	-0,2 [-1,0; 0,6]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW <sup>b</sup> (SEM)	-3,4 (9,81)	-7,44 (8,41)	4,04 (10,36) [-17,39; 25,46] 0,7000	0,0 [-0,8; 0,7]



	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<p>a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell-Analysen der verschiedenen imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p>				

Wie in Tabelle 4-69 dargestellt, wurde in Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des Lp(a)-Wertes von -11,72 nmol/l (SEM = 10,64) in der Evinacumab-Gruppe und -17,83 nmol/l SEM = (9,11) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es bestand somit unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuocol, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, mit einer mittleren Differenz der mittleren absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von 6,11 nmol/l (SEM = 11,23; 95 %-KI [-17,12; 29,34]) zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p = 0,5912$ ). In der Evinacumab-Gruppe konnte dementsprechend eine prozentuale Veränderung von -3,4 % (SEM = 9,81) in der Evinacumab-Gruppe und -7,44 % (SEM = 8,41) in der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Damit zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen nach 24 Wochen eine mittlere Differenz der Veränderung des Lp(a)-Wertes im Vergleich zur Baseline von 4,04 % (SEM = 10,36; 95 %-KI [-17,39; 25,46]), womit kein signifikanter Behandlungsunterschied vorlag ( $p = 0,7000$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol, Lomitapid und/oder Alirocumab sind somit konsistent zu den Ergebnissen der Analyse der ITT-Population.

#### Prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a): OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

		<b>DB Evinacumab (N = 19)</b>	<b>DB Placebo (N = 11)</b>
	n	19	11
	MW (SD)	140,3 (125,9)	75,7 (79,6)

<b>Lp(a) zur Baseline<sup>a</sup></b> (nmol/l)	Median	135,0	43,0
	Min; Max	5,0; 420,0	2,0; 264,0
<b>Absolute Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b> (nmol/l)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM)	-16,8 (13,0)	-24,1 (11,1)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b> (nmol/l)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM) <b>p-Wert</b>	-4,8 (6,2) 0,4455	-7,3 (5,3) 0,1710
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		7,3 (13,7) [-20,9; 35,6] 0,5978	
<b>Hedges' g</b> (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) <b>95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		-0,2 [-1,1; 0,6]	
<b>Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM)	-12,8 (13,1)	-23,7 (11,3)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM) <b>p-Wert</b>	-6,2 (11,2) 0,5803	-13,0 (9,6) 0,1739
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		10,8 (14,0) [-18,0; 39,7] 0,4450	
<b>Hedges' g</b> (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) <b>[95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,1 [-0,7; 1,0]	
<p>a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.</p> <p>B: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>C: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>			

In der Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse der prozentualen und absoluten Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss der Patienten,

welche im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, dargestellt.

In der DB Evinacumab-Gruppe wurde in Woche 48 relativ zu Woche 24 eine mittlere absolute Veränderung des Lp(a)-Wertes von -4,8 nmol/l (SEM = 6,2; p = 0,4455) beobachtet. Die prozentuale Veränderung zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug entsprechend -6,2 % (SEM = 11,2; p = 0,5903). Dies demonstriert erneut die anhaltende Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In der DB Placebo-Gruppe wurde eine mittlere absolute Veränderung von -7,3 nmol/l (SEM = 5,3) in Woche 48 relativ zur Woche 24 beobachtet, womit kein signifikanter Unterschied vorlag (p = 0,1710). Ebenso konnte eine prozentuale Veränderung von -13,0 % (SEM = 9,6) festgestellt werden, welche keinen signifikanten Unterschied der Werte zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt (p = 0,1739).

In Woche 48 wurde im Vergleich zur Baseline eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von 7,3 nmol/l (SEM = 13,7; 95 %-KI [-20,9; 35,6]; p = 0,5978) gezeigt. Ebenso zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Lp(a)-Wertes von 10,8 % (SEM = 14,0; 95 %-KI [-18,0; 39,7]; p = 0,4450).

Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Patienten, welche ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse der DBTP sowie des gesamten Open-Label Safety Analysis Set bestätigt werden.

#### Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceriden und HDL-C: DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Non-HDL-C</b>				
<i>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	19	11	-	-
MW (SD)	279,7 (150,7)	305,5 (181,6)		
Median	216,0	248,0		
Min; Max	91,0; 680,0	60,0; 661,0		

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

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-165,0 (19,3)	11,3 (25,9)	-176,3 (33,9) [-246,1; -106,5] < 0,0001	-1,5 [-2,5; -0,7]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-56,4 (4,9)	6,7 (6,6)	-63,1 (8,6) [-80,8; -45,4] < 0,0001	-2,6 [-3,9; -1,8]
<b>Gesamtcholesterin</b>				
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</b>				
N	19	11		
MW (SD)	326,2 (149,0)	347,7 (167,8)		
Median	253,0	287,0	-	-
Min; Max	156,0; 738,0	130,0; 691,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-179,6 (18,8)	12,0 (25,2)	-191,6 (33,0) [-259,6; -123,6] < 0,0001	-1,7 [-2,7; -0,9]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-52,1 (4,1)	4,9 (5,5)	-57,0 (7,2) [-71,9; -42,1] < 0,0001	-2,9 [-4,2; -2,0]
<b>Nüchtern-Triglyceride</b>				
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	19	11		
MW (SD)	118,1 (18,7)	191 (57,34)		
Median	91	105	-	-
Min; Max	45; 348	45; 723		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-88,06 (10,83)	-54,81 (10,21)	-33,25 (10,01) [-53,98; -12,52] 0,0030	-0,2 [-0,9; 0,6]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-48,03 (9,44)	-3,68 (8,31)	-44,36 (9,35) [-63,70; -25,01] < 0,0001	-1,5 [-2,5; -0,7]

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>HDL-C</b>				
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	19	11	-	-
MW (SD)	46,5 (12,5)	42,2 (16,4)		
Median	48	39		
Min; Max	24; 72	20; 70		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)<sup>d</sup></b>				
n	19	11	-18,1 (3,46) [-24,88; -11,32] < 0,0001	-2,1 [-3,2; -1,3]
MW (SD)	-15,6 (7,4)	2,5 (10)		
Median	-15	1		
Min; Max	-32; -6	-9; 22		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24<sup>d</sup></b>				
n	19	11	-40,5 (8,74) [-57,63; -23,37] 0,0007	-2,2 [-3,3; -1,3]
MW (SD)	-32,5 (8,8)	8 (28,2)		
Median	-32,7	2,9		
Min; Max	-49,2; -17,1	-23,1; 73,3		
<p>a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktionen Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baselinewert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>c: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell-Analysen der verschiedenen imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p> <p>d: Ein Hedges' g &gt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die berechneten mittleren Werte weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 24 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-71 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Lp(a)-Werten Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und HDL-C erhoben.

#### Veränderung von Non-HDL-C

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 279,7 mg/dl (SD = 150,7; Median = 216,0) und in der Placebo-Gruppe 305,5 mg/dl

(SD = 181,6; Median = 248,0). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von -165,0 mg/dl (SEM = 19,3) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 11,3 mg/dl (SEM = 25,9) relativ zur Baseline. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe entsprechend eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von -56,4 % (SEM = 4,9) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 6,7 % (SEM = 6,6) relativ zur Baseline.

Damit ergab sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -176,3 mg/dl (SEM = 33,9; 95 %-KI [-246,1; -106,5]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,5 (95 %-KI [-2,5; -0,7]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von |0,2| liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -63,1 % (SEM = 8,6; 95 %-KI [-80,8; -45,4]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -2,6 (95 %-KI [-3,9; -1,8]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von Gesamtcholesterin

Zur Baseline lag der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert in der Evinacumab-Gruppe bei 326,2 mg/dl (SD = 149,0; Median = 253,0) und in der Placebo-Gruppe bei 347,7 mg/dl (SD = 167,8; Median = 287,0). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Gesamtcholesterin-Wertes zu Woche 24 von -179,6 mg/dl (SEM = 18,8) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 12,0 mg/dl (SEM = 25,2) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Gesamtcholesterin-Wertes nach 24 Wochen betrug dementsprechend in der Evinacumab-Gruppe -52,1 % (SEM = 4,1) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 4,9 % (SEM = 5,5) relativ zur Baseline.

So zeigte sich unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, im Vergleich zur Baseline nach 24 Wochen unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -191,6 mg/dl (SEM = 33,0; 95 %-KI [-259,6; -123,6]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,7 (95 %-KI [-2,7; -0,9]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von |0,2| liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in Woche 24 zwischen

den Behandlungsarmen lag bei -57,0 % (SEM = 7,2; 95 %-KI [-71,9; -42,1]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer alleinigen Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -2,9 (95 %-KI [-4,2; -2,0]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden

Der Nüchtern-Triglycerid-Wert lag zur Baseline für die Evinacumab-Gruppe im Mittel bei 118,1 mg/dl (SD = 18,7; Median = 91) und für die Placebo-Gruppe im Mittel bei 191,0 mg/dl (SD = 57,34; Median = 105). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 24 von -88,06 mg/dl (SEM = 10,83) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung -54,81 mg/dl (SEM = 10,21) relativ zur Baseline. In Woche 24 wurde dementsprechend in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes um -48,03 % (SEM = 9,44) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -3,68 % (SEM = 8,31) relativ zur Baseline.

Somit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -33,25 mg/dl (SEM = 10,01; 95 %-KI [-53,98; -12,52]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p = 0,0030$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -0,2 (95 %-KI [-0,9; 0,6]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes betrug -44,36 % (SEM = 9,35; 95 %-KI [-63,70; -25,01]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -1,5 (95 %-KI [-2,5; -0,7]), was einem großen Effekt entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

#### Veränderung von HDL-C

Zur Baseline lag der berechnete mittlere HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe bei 46,5 mg/dl (SD = 12,5; Median = 48) und in der Placebo-Gruppe bei 42,2 mg/dl (SD = 16,4; Median = 39). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes zu Woche 24 von -15,6 mg/dl (SD = 7,4; Median = -15) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 2,5 mg/dl (SD = 10,0; Median = 1) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten HDL-C-Wertes nach 24 Wochen betrug dementsprechend in der Evinacumab-Gruppe -32,5 % (SD = 8,8; Median = -32,7) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 8,0 % (SD = 28,2; Median = 2,9) relativ zur Baseline.

So zeigte sich unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen

im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz von -18,1 mg/dl (SEM = 3,46; 95 %-KI [-24,88; -11,32]) zwischen den Behandlungsgruppen. Somit wird HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -2,1 (95 %-KI [-3,2; -1,3]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen lag bei -40,5 % (SEM = 8,74; 95 %-KI [-57,63; -23,37]). Auch hier zeigte sich, dass HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt wird als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p = 0,0007$ ). Hedges'  $g$  betrug -2,2 (95 %-KI [-3,3; -1,3]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen der ITT-Population. Auch bei den Patienten ohne Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab konnten demnach mit einer Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie mit dem Gesamtcholesterin- und dem Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegel zwei Parameter, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, signifikant stärker gesenkt werden als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein (29, 31).



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

Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceriden und HDL-C: OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

		Non-HDL-C		Gesamtcholesterin		Nüchtern-Triglyceride		HDL-C <sup>a</sup>	
		DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)	DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)	DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)	DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)
<b>Zur Baseline<sup>b</sup></b> <b>(mg/dl)</b>	n	19	11	19	11	19	11	19	11
	MW (SD)	279,7 (150,7)	305,5 (181,6)	326,2 (149,0)	347,7 (167,8)	118,1 (81,5)	191,0 (190,2)	46,5 (12,5)	42,2 (16,4)
	Median	216,0	248,0	253,0	287,0	91,0	105,0	48	39
	Min; Max	91,0; 680,0	60,0; 661,0	156,0; 738,0	130,0; 691,0	45,0; 348,0	45,0; 723,0	24; 72	20; 70
<b>Absolute Veränderung</b>									
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b> <b>(mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup></b> <b>(SEM/SD<sup>d</sup>)</b>	-160,7 (9,7)	-169,9 (13,2)	-176,0 (9,2)	-181,2 (12,5)	-96,7 (18,0)	-98,1 (17,7)	-15,4 (7,4)	-13 (13,1)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b> <b>(mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup></b> <b>(SEM/SD<sup>d</sup>)</b> <b>p-Wert</b>	4,9 (14,6) 0,7388	-180,6 (19,7) <0,0001	4,0 (14,2) 0,7816	-192,8 (19,2) <0,0001	-30,8 (24,5) 0,2082	-80,4 (21,9) 0,0002	0,5 (5,9) 0,7236	-17 (11,8) 0,0025
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		9,2 (17,2) [-26,1; 44,5] 0,5968		5,2 (16,3) [-28,3; 38,6] 0,7524		1,4 (6,1) [-11,3; 14,1] 0,8190		-2,4 (4,8) [-11,8; 7] 0,6214	
<b>Hedges' g</b> <b>(absolute Veränderung in</b>		0,2 [-0,7; 1,0]		0,1 [-0,7; 1,0]		0,6 [-0,2; 1,5]		-0,2 [-1,1; 0,6]	

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

<b>Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>e</sup></b>									
<b>Prozentuale Veränderung</b>									
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>	<b>LS-MW<sup>c</sup> (SEM/SD<sup>d</sup>)</b>	-52,9 (3,2)	-55,5 (4,4)	-49,8 (2,5)	-51,9 (3,5)	-49,5 (7,8)	-52,5 (6,9)	-33,2 (10,9)	-24,4 (23,5)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>c</sup> (SEM/SD<sup>d</sup>) p-Wert</b>	3,6 (3,3) 0,2890	-62,1 (4,5) <0,0001	2,4 (2,7) 0,3885	-56,8 (3,6) <0,0001	7,8 (7,1) 0,2709	-32,6 (7,0) <0,0001	-1,4 (15,1) 0,6989	-52,7 (27,3) 0,0004
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		2,6 (5,7) [-9,2; 14,5] 0,6484		2,1 (4,5) [-7,2; 11,5] 0,6432		3,0 (7,6) [-12,7; 18,7] 0,6964		-8,7 (8,2) [-24,8; 7,4] 0,3177	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>e</sup></b>		0,2 [-0,7; 1,0]		0,2 [-0,6; 1,1]		0,5 [-0,3; 1,4]		-0,5 [-1,4; 0,3]	
<p>a: Bei den absoluten und prozentualen Veränderungen von HDL-C zu Woche 48 ist eine Patientenzahl von n=18 (DB Evinacumab-Gruppe) und von n=9 (DB Placebo-Gruppe) berücksichtigt worden.</p> <p>b: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.</p> <p>c: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>d: SEM ist für die Endpunkte Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceride angegeben. SD ist für den Endpunkt HDL-C angegeben.</p> <p>e: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.</p>									

Die berechneten mittleren Werte weiterer Blutlipide zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-72 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Lp(a)-Werten Werte für Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und HDL-C erhoben.

#### Veränderung von Non-HDL-C

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes von 4,9 mg/dl (SEM = 14,6;  $p = 0,7388$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Non-HDL-C-Wertes zu Woche 48 betrug entsprechend 3,6 % (SEM = 3,3;  $p = 0,2890$ ) in Relation zur Woche 24. Somit wird auch hier die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab demonstriert.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -180,6 mg/dl (SEM = 19,7), was eine statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -62,1 % (SEM = 4,5), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 zeigte sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz des Non-HDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von 9,2 mg/dl (SEM = 17,2; 95 %-KI [-26,1; 44,5];  $p = 0,5968$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 48 relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2,6 % (SEM = 5,7; 95 %-KI [-9,2; 14,5];  $p = 0,6484$ ). Dies verdeutlicht, dass bereits eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Non-HDL-C-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von Gesamtcholesterin

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes von 4,0 mg/dl (SEM = 14,2;  $p = 0,7816$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Gesamtcholesterin-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend 2,4 % (SEM = 2,7;  $p = 0,3885$ ) in Relation zur Woche 24. Dies demonstriert erneut die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In der DB Placebogruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -192,8 mg/dl (SEM = 19,2), welche eine statistisch signifikante Verringerung ausmacht ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -56,8 % (SEM = 3,6), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die in der DBTP nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz des Gesamtcholesterin-Wertes im Vergleich zur Baseline von 5,2 mg/dl (SEM = 16,3; 95 %-KI [-28,3; 38,6];  $p = 0,7524$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 betrug 2,1 % (SEM = 4,5; 95 %-KI [-7,2; 11,5];  $p = 0,6432$ ). Dies bestätigt erneut die Ergebnisse, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Gesamtcholesterin-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen 48-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes von -30,8 mg/dl (SEM = 24,5;  $p = 0,2082$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 48 betrug entsprechend 7,8 % (SEM = 7,1;  $p = 0,2709$ ) in Relation zur Woche 24. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass die über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen gezeigte Wirksamkeit von Evinacumab über 48 Wochen bestehen bleibt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -80,4 mg/dl (SEM = 21,9), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes darstellt ( $p = 0,0002$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -32,6 % (SEM = 7,0), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ) und somit die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 24 Wochen bestätigt.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes im Vergleich zur Baseline von 1,4 mg/dl (SEM = 6,1; 95 %-KI [-11,3; 14,1];  $p = 0,8190$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes in Woche 48 zwischen den beiden Gruppen betrug 3,0 % (SEM = 7,6; 95 %-KI [-12,7; 18,7];

$p = 0,6964$ ). Dies bestätigt erneut die Ergebnisse, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Nüchtern-Triglycerid-Wert senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen 48-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von HDL-C

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes von 0,5 mg/dl (SD = 5,9;  $p = 0,7236$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren HDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 betrug entsprechend -1,4 % (SD = 15,1;  $p = 0,6989$ ). Somit wird erneut eine gleichbleibende Wirksamkeit von Evinacumab nach 48 Wochen Behandlung im Vergleich zu 24 Wochen Behandlung gezeigt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung -17 mg/dl (SD = 11,8) zu Woche 48 relativ zur Woche 24, welche eine statistisch signifikante Verringerung des HDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,0025$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug entsprechend -52,7 % (SD = 27,3), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des HDL-C-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p = 0,0004$ ). Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels für die DB Placebo-Gruppe zu Woche 48 wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als belegt, sodass auch hier nicht von einem nachteiligen Effekt von Evinacumab durch die Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels ausgegangen werden kann (33, 34).

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB-Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des HDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline von -2,4 mg/dl (SEM = 4,8; 95 %-KI [-11,8; 7];  $p = 0,6214$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 lag bei -8,7 % (SEM = 8,2; 95 %-KI [-24,8; 7,4];  $p = 0,3177$ ). Dies zeigt erneut, dass eine Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen eine vergleichbare Wirkung auf den HDL-C-Plasmaspiegel wie eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen hat, jeweils zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Set bestätigt werden.

*On-treatment-Analyse (DBTP)*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – On-treatment-Analyse der mITT-Population

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Non-HDL-C<sup>b</sup></b>			
<i>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</i>			
n	43	22	-
MW (SD)	281,9 (172,61)	269,9 (157,81)	
Median	222,0	207,0	
Min; Max	70; 945	60; 661	
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>			
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-49,6 (3,7)	-0,3 (5,3)	-49,3 (6,5) [-62,3; -36,3] < 0,0001
<b>Gesamtcholesterin<sup>b</sup></b>			
<i>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</i>			
n	43	22	-
MW (SD)	325,6 (170,76)	315,9 (150,44)	
Median	262,0	254,5	
Min; Max	110; 971	130; 691	
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>			
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-47,4 (2,9)	-0,8 (4,2)	-46,5 (5,1) [-56,7; -36,4] < 0,0001
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktionen Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariaten Baselinewert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>b: MMRM-Analyse für die On-treatment-Periode. Nur Werte, die während der On-treatment-Periode gemessen wurden, werden für das MMRM berücksichtigt. Die On-treatment-Periode ist definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 35 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation während der DBTP.</p>			

Die On-treatment-Analyse der prozentualen Veränderung weiterer Blutlipide relativ zur Baseline der mITT-Population ist in Tabelle 4-73 dargestellt. Es wurden Werte für Non-HDL-C und Gesamtcholesterin analysiert.

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 281,9 mg/dl (SD = 172,61; Median = 222,0) und in der Placebo-Gruppe 269,9 mg/dl (SD = 157,81; Median = 207,0). In Woche 24 wurde anhand dieser Sensitivitätsanalyse in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes um -49,6 % (SEM = 3,7) in Relation zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -0,3 % (SEM = 5,3) relativ zur Baseline. Damit zeigte sich mit einer mittleren Differenz von -49,3 % (SEM = 6,5; 95 %-KI [-62,3; -36,3]) unter der Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant größere Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Zur Baseline lag der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert in der Evinacumab-Gruppe bei 325,6 mg/dl (SD = 170,76; Median = 262,0) und in der Placebo-Gruppe bei 315,9 mg/dl (SD = 150,44; Median = 254,5). Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Gesamtcholesterin-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -47,4 % (SEM = 2,9) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe -0,8 % (SEM = 4,2) relativ zur Baseline. Damit ergab sich mit einer mittleren Differenz von -46,5 % (SEM = 5,1; 95 %-KI [-56,7; -36,4]) unter der Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant größere Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM-Analyse der Werte der mITT-Population, welche während der On-Treatment Periode gemessen wurden, bestätigen damit die Ergebnisse der MMRM-Analyse aller gemessenen Werte der ITT-Population.

#### *PMM-Analyse (DBTP)*

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PMM-Analyse aller randomisierter Patienten

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Non-HDL-C<sup>c</sup></b>			
<i>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</i>			
n	43	22	-
MW (SD)	281,9 (172,61)	269,9 (157,81)	
Median	222,0	207,0	
Min; Max	70; 945	60; 661	
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24 (%)</i>			
LS-MW <sup>a</sup>	-49,7 (3,7)	1,2 (5,3)	-50,9 (6,5)

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI]; p-Wert</b>
(SEM)			[-63,6; -38,2] < 0,0001
<b>Gesamtcholesterin<sup>c</sup></b>			
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</b>			
n	43	22	-
MW (SD)	325,6 (170,76)	315,9 (150,44)	
Median	262,0	254,5	
Min; Max	110; 971	130; 691	
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24 (%)</b>			
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-47,4 (2,9)	0,3 (4,1)	-47,7 (5,0) [-57,6; -37,8] < 0,0001
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe einer ANCOVA unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, IVRS-Strata sowie der Kovariate Baseline-Non-HDL-C bestimmt. Dabei wurden für fehlende Non-HDL-C-Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende Non-HDL-C-Werte wurden 100-mal imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert. LS-MW inkl. SEM wurden durch die Kombination der ANCOVA-Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae generiert. Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsgruppenunterschied der resultierenden LS-MW und ist nicht für multiples Testen adjustiert.</p> <p>b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe einer ANCOVA unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, IVRS-Strata sowie der Kovariate Baseline Gesamtcholesterin bestimmt. Dabei wurden für fehlende Gesamtcholesterin-Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende Gesamtcholesterin-Werte wurden 100-mal imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert. LS-MW inkl. SEM wurden durch die Kombination der ANCOVA-Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae generiert. Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsgruppenunterschied der resultierenden LS-MW und ist nicht für multiples Testen adjustiert.</p> <p>c: Sensitivitätsanalyse mittels Pattern-Mixture Model.</p>			

Die PMM-Analyse der prozentualen Veränderung weiterer Blutlipide relativ zur Baseline aller randomisierter Patienten ist in Tabelle 4-74 dargestellt. Es wurden Werte für Non-HDL-C und Gesamtcholesterin analysiert.

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der Evinacumab-Gruppe 281,9 mg/dl (SD = 172,61; Median = 222,0) und in der Placebo-Gruppe 269,9 mg/dl (SD = 157,81; Median = 207,0). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Non-HDL-C-Wertes um -49,7 % (SEM = 3,7) im Vergleich zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 1,2 % (SEM = 5,3) relativ zur Baseline. Daraus ergab sich beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Non-HDL-C-Wertes relativ zur Baseline von -50,9 % (SEM = 6,5;



95 %-KI [-63,6; -38,2]). Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Evinacumab gegenüber der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant größere Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Zur Baseline lag der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert in der Evinacumab-Gruppe bei 325,6 mg/dl (SD = 170,76; Median = 262,0) und in der Placebo-Gruppe bei 315,9 mg/dl (SD = 150,44; Median = 254,5). Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Gesamtcholesterin-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -47,4 % (SEM = 2,9) in Relation zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 0,3 % (SEM = 4,1) relativ zur Baseline. Somit ergab sich im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab gegenüber der Placebo-Gruppe mit einer mittleren Differenz von -47,7 % (SEM = 5,0; 95 %-KI [-57,6; -37,8]) eine statistisch signifikant größere Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aller randomisierter Patienten auf Basis des PMM sind damit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.4 Veränderung der Apolipoproteine – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Veränderung der Apolipoproteine – RCT

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 relativ zur Baseline gemessen.</p> <p>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. Die Probenentnahmen erfolgten während der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag) sowie an den Tagen 15, 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 3</math> Tagen), an den Tagen 113 und 141 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag). Während der OLTP wurden die Proben an den Tagen 225, 281 und 337 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen) entnommen. Der exakte Wert des jeweiligen Apolipoproteins wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</p> <p><b>Datenanalyse DBTP</b></p> <p><b>Apo-B-Wert</b></p> <p>Für den doppelblinden Vergleich zwischen der Evinacumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe wurden die prozentuale und die absolute Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 24 gegenüber dem Wert zur Baseline in der ITT-Population mit einem Mixed-Effect-Model With Repeated Measures (MMRM) analysiert. Alle Post-Baseline-Daten, die innerhalb des Zeitfensters von Woche 2 bis Woche 24 für die Wirksamkeitsanalyse verfügbar waren, wurden verwendet, und fehlende Daten wurden durch das MMRM berücksichtigt. Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region), Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung <math>\times</math> Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren <math>\times</math> Messzeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline-Wert (berechnet) und Interaktion Baseline-Wert <math>\times</math> Messzeitpunkt.</p> <p>Dieses Modell wurde mit der Statistical Analysis System (SAS) Mixed Procedure mit einer unstrukturierten Korrelationsmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Fehler berechnet. Die Parameter wurden mithilfe der eingeschränkten Maximum-Likelihood-Methode mit dem Newton-Raphson-Algorithmus ermittelt. Die Nenner-Freiheitsgrade wurden unter Zuhilfenahme der Satterthwaite-Approximation bestimmt. Dieses Modell lieferte für beide Behandlungsgruppen für den Baseline-LDL-C-Wert adjustierte LS-Mittelwerte inkl. Standardfehler (SE) zu Woche 24. Der Vergleich beider Behandlungsgruppen erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p><b>Apo-CIII-Wert</b></p> <p>Die prozentuale Veränderung des Apo-CIII-Wertes relativ zur Baseline wurde mithilfe der zur Analyse der Apo-B-Werte beschriebenen Methodik analysiert.</p> <p>Die absolute Veränderung des Apo-CIII-Wertes ist deskriptiv dargestellt. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde jeweils post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p>

***Apo-A1-Wert und Verhältnis Apo-B/Apo-A1***

Die prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Wertes und des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 gegenüber dem Wert zur Baseline sind deskriptiv für das Double-Blind Safety Analysis Set dargestellt. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

***Sensitivitätsanalysen DBTP******Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen Veränderung der Werte für Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1 zu beurteilen, wurden die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid angewendet. Für die absolute und prozentuale Veränderung von Apo-CIII wurden dabei die LS-MW analog zur Analysemethode der Apo-B-Werte ermittelt.

***Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der absoluten und relativen Veränderung der Werte für Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1 zu beurteilen, wurden die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet.

***On-treatment-Analyse***

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppen-Vergleiche für die Analyse der prozentualen Veränderung von Apo-B und Apo-CIII zu beurteilen, wurde in einer a priori geplanten Sensitivitätsanalyse die zur Analyse der Apo-B-Werte beschriebene Methodik auf die mITT-Population angewendet. Der *Intent-to-treat*-Estimand wird dabei durch den *On-Treatment*-Estimand ersetzt, d.h. nur solche Werte, die während der On-treatment-Periode (1. Tag der Administration des Studienmedikaments in der DBTP bis 35 Tage nach der letzten Administration des Studienmedikaments) gemessen wurden, wurden für das MMRM berücksichtigt.

***PMM-Analyse***

Um die Robustheit der mittels MMRM ermittelten Ergebnisse zu beurteilen, wurde die prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline für die ITT-Population in einer a priori geplanten Sensitivitätsanalyse zusätzlich mit einem *Pattern-Mixture-Model* analysiert. Dabei wurden für fehlende Apo-B-Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende Werte wurden 100-mal mittels SAS-MI (unter Anwendung eines Markov-Ketten-Monte-Carlo-Verfahrens) imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe und den Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese und Region) als feste Effekte sowie dem Baseline-Apo-B-Wert als kontinuierliche Kovariate analysiert. Das SAS-MIANALYZE-Verfahren wurde angewendet, um den LS-MW inkl. SE und p-Wert durch die Kombination der 100 Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae zu generieren.

**Datenanalyse OLTP*****Apo-B und Apo-CIII-Wert***

Der LS-MW (inkl. 95 %-KI) der prozentualen und absoluten Veränderung des Apo-B- und

Apo-CIII-Plasmaspiegels in Woche 48 relativ zur Baseline bzw. Woche 24 für das Open-Label Safety Analysis Set wurde post-hoc mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

Der Vergleich beider Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) zu Woche 48 sowie der Intragruppenvergleich der Veränderung der Werte zu Woche 48 relativ zur Woche 24 erfolgte anhand eines geeigneten Kontrasts, welcher zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet wurde, mit entsprechendem LS-MW, SE und 95 %-KI. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

#### ***Apo-A1-Wert und Verhältnis Apo-B/Apo-A1***

Die prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Wertes und des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 in Woche 48 gegenüber dem Wert zur Woche 24 bzw. zur Baseline ist deskriptiv für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) zu Woche 48 sowie der Intragruppenvergleich der Veränderung der Werte zu Woche 48 relativ zur Woche 24 wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

#### ***Sensitivitätsanalysen OLTP***

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die OLTP-Analyse der absoluten und relativen Veränderung der Werte für Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1 zu beurteilen, wurden die zuvor beschriebenen Analysemethoden post-hoc auf das Open-Label Safety Analysis Set

- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid sowie
- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

angewendet.

**Quellen:** (100-102)

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Apolipoproteine 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Veränderung der Apolipoproteine wurde während der DBTP mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung der Apolipoprotein-Werte als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

**Veränderung der Apolipoproteine****Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B***DBTP (ITT-Population)*

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
<b>Evinacumab</b> (N = 43)	<b>Apo-B</b> (mg/dl)	n	43	42	42	41	41	42
		MW (SD)	169,1 (82,75)	108,8 (56,97)	101,9 (47,06)	95,1 (47,05)	95,7 (46,01)	94,0 (44,92)
		Median	149,0	98,0	94,5	76,0	89,0	82,5
		Min; Max	55; 472	28; 283	31; 218	29; 210	15; 216	18; 197
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-59,0 (5,6)	-67,6 (6,1)	-72,4 (6,2)	-72,0 (6,3)	-74,4 (6,3)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-33,2 (3,9)	-36,5 (3,9)	-40,0 (3,6)	-38,1 (4,7)	-41,4 (3,3)
	<b>Placebo</b> (N = 22)	<b>Apo-B</b> (mg/dl)	n	22	19	20	20	20
MW (SD)			175,9 (98,76)	168,9 (92,09)	160,0 (93,60)	168,1 (91,63)	162,8 (76,57)	159,3 (96,38)
Median			134,0	142,0	123,0	138,0	144,0	133,0
Min; Max			49; 455	68; 462	63; 455	76; 436	82; 400	63; 448
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	2,9 (8,0)	-8,5 (8,7)	0,2 (8,9)	-4,7 (9,0)	-8,0 (9,1)

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

Erhebungszeitpunkt			Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24
	(mg/dl)							
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	2,8 (5,6)	-5,5 (5,6)	2,4 (5,2)	2,2 (6,8)	-4,5 (4,8)
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline (SEM)</b> [95 %-KI] p-Wert			-	-	-	-	-	-66,4 (11,1) [-88,6; -44,2] < 0,0001
<b>Hedges' g (absolute Veränderung)</b> [95 %-KI] <sup>b</sup>			-	-	-	-	-	-1,3 [-1,9; -0,8]
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung zur Baseline (SEM)</b> [95 %-KI] p-Wert			-	-	-	-	-	-36,9 (5,9) [-48,6; -25,2] < 0,0001
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung)</b> [95 %-KI] <sup>b</sup>			-	-	-	-	-	-1,7 [-2,4; -1,1]
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline Apo-B-Wert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>								

In Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B für die ITT-Population dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe 169,1 mg/dl (SD = 82,75; Median = 149,0) und in der Placebo-Gruppe 175,9 mg/dl (SD = 98,76; Median = 134,0). Der Apo-B-Wert der Patienten beider Studienarme war damit zu Behandlungsbeginn vergleichbar.

In der Evinacumab-Gruppe sank der Apo-B-Wert umgehend nach Behandlungsbeginn ab und erreichte zu Woche 12 einen durchschnittlichen Wert von 95,1 mg/dl (SD = 47,05; Median = 76,0), was einer durchschnittlichen Reduktion des Apo-B-Wertes um -72,4 mg/dl (SEM = 6,2) bzw. -40,0 % (SEM = 3,6) entspricht. Anschließend sank der Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe weiter leicht bis zur Woche 24 ab. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes um -74,4 mg/dl (SEM = 6,3) relativ zur Baseline gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-B-Wertes in Woche 24 betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -41,4 % (SEM = 3,3) relativ zur Baseline. Im Gegensatz dazu blieb der Apo-B-Wert bei den Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Zeitraum bis zu Woche 24 weitgehend konstant sehr hoch. Die mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 betrug hier -8,0 mg/dl (SEM = 9,1) relativ zur Baseline und die mittlere prozentuale Veränderung -4,5 % (SEM = 4,8) relativ zur Baseline.

Damit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung von -66,4 mg/dl (SEM = 11,1; 95 %-KI [-88,6; -44,2]) eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des Apo-B-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,3 (95 %-KI [-1,9; -0,8]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von  $|0,2|$  liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -36,9 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-48,6; -25,2]). Hier zeigte sich somit ebenfalls die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,7 (95 %-KI [-2,4; -1,1]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

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, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie in Kombination mit Placebo.



*OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)
<b>Apo-B zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	44	20
	MW (SD)	168,3 (82,0)	164,2 (80,2)
	Median	148,0	134,0
	Min; Max	55,0; 472,0	49,0; 402,0
<b>Absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-69,3 (4,5)	-87,3 (6,7)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	3,8 (5,4) 0,4855	-78,4 (7,9) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		18,0 (8,1) [1,7; 34,2] 0,0311	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		0,2 [-0,4; 0,8]	
<b>Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-36,9 (3,6)	-51,4 (5,3)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	3,3 (2,8) 0,2376	-46,3 (4,1) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		14,5 (6,5) [1,6; 27,4] 0,0284	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,5 [-0,1; 1,1]	
a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.			
b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der			

Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

Die berechneten mittleren Werte des Apo-B-Plasmaspiegels zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-78 für das Open-Label Safety Analysis Set dargestellt.

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes von 3,8 mg/dl (SEM = 5,4) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab Gruppe vorlag ( $p = 0,4855$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-B-Wertes in Woche 48 betrug entsprechend in der DB Evinacumab-Gruppe 3,3 % (SEM = 2,8) in Relation zur Woche 24, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,2376$ ). Somit wird eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung gezeigt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -78,4 mg/dl (SEM = 7,9), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -46,3 % (SEM = 4,1), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 zeigt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte hohe Wirksamkeit von Evinacumab.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe zudem eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-B-Wertes im Vergleich zur Baseline von 18,0 mg/dl (SEM = 8,1; 95 %-KI [1,7; 34,2]). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war zwar statistisch signifikant ( $p = 0,0311$ ). Das Hedges' g betrug dabei allerdings 0,2 (95 %-KI [-0,4; 0,8]), welches gleich der Irrelevanzschwelle von |0,2| ist. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 14,5 % (SEM = 6,5; 95 %-KI [1,6; 27,4];  $p = 0,0284$ ). Hedges' g betrug dabei 0,5 (95 %-KI [-2,4; -1,1]).

Somit weisen die Daten der OLTP insgesamt darauf hin, dass die Wirksamkeit von Evinacumab hinsichtlich der Verringerung des Apo-B-Wertes über 48 Wochen gleichbleibend hoch ist und bereits nach 24 Wochen Behandlung die maximale Wirksamkeit erreicht ist. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Bewertung der Wirksamkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen valide ist.

**Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1**

DBTP (ITT-Population und Double-Blind Safety Analysis Set)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Apo-CIII</b>				
<b>Apo-CIII (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	43	22		
MW (SD)	9,2 (4,00)	9,7 (5,23)		
Median	8,9	9,2	-	-
Min; Max	2; 17	2; 25		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
n	36	19		
MW (SD)	-7,79 (3,41)	0,49 (3,16)	-8,1 (0,14) [-8,38; -7,82] < 0,0001	-2,5 [-3,3; -1,8]
Median	-7,03	0,39		
Min; Max	-14,85; -2,82	-4,62; 8,58		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-84,1 (3,9)	5,8 (5,5)	-90,0 (6,7) [-103,5; -76,5] < 0,0001	-3,7 [-4,8; -2,9]
<b>Apo-A1<sup>c</sup></b>				
<b>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	44	21		
MW (SD)	127,6 (31,79)	128,6 (34,81)		
Median	121,0	120,0	-	-
Min; Max	75; 228	66; 208		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
n	44	20		
MW (SD)	-39,8 (21,16)	-4,2 (19,53)	-35,6 (5,41) [-46,2; -25,0] < 0,0001	-1,7 [-2,4; -1,1]
Median	-38,0	-4,0		
Min; Max	-89; 29	-36; 33		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
n	44	20	-29,61 (4,24) [-37,93; -21,29] < 0,0001	-2,0 [-2,7; -1,4]
MW (SD)	-31,30 (13,94)	-1,69 (16,49)		
Median	-32,57	-2,54		
Min; Max	-57,5; 19,7	-28,7; 40,2		
<b>Verhältnis Apo-B/Apo-A1</b>				
<i>Verhältnis Apo-B/Apo-A1 zur Baseline</i>				
n <sup>c</sup>	44	21	-	-
MW (SD)	1,44 (0,90)	1,59 (1,21)		
Median	1,30	1,12		
Min; Max	0,32; 5,90	0,32; 4,60		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
n <sup>c</sup>	44	20	-0,189 (0,13) [-0,44; 0,06] 0,1458	-0,3 [-0,9; 0,2]
MW (SD)	-0,22 (0,61)	-0,03 (0,40)		
Median	-0,17	0,01		
Min; Max	-2,76; 1,36	-0,82; 0,85		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
n <sup>c</sup>	44	20	-8,46 (7,9) [-23,94; 7,02] 0,2887	-0,2 [-0,8; 0,3]
MW (SD)	-10,26 (38,93)	-1,80 (23,64)		
Median	-16,78	1,32		
Min; Max	-72,0; 143,8	-44,6; 43,1		
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Behandlung zum Messzeitpunkt-Interaktion, Strata-zum-Messzeitpunkt-Interaktion sowie der Kovariate Baseline Apo-CIII-Wert und Baselinewert-zum-Messzeitpunkt-Interaktion bestimmt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>c: Bezogen auf das Double-Blind Safety Analysis Set (N (Evinacumab)= 44; N (Placebo)=21).</p>				

Die berechneten mittleren Werte der Apolipoproteine zur Baseline sowie deren absolute und prozentuale Veränderung zu Woche 24 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-79 für die ITT-Population bzw. für das Double-Blind Safety Analysis Set dargestellt. Zusätzlich zu Apo-B-Werten wurden Werte für Apo-CIII, Apo-A1 sowie das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 bestimmt.

#### Veränderung von Apo-CIII

Der berechnete mittlere Apo-CIII-Wert in der Evinacumab-Gruppe lag zur Baseline bei 9,2 mg/dl (SD = 4,00; Median = 8,9) und in der Placebo-Gruppe bei 9,7 mg/dl (SD = 5,23;

Median = 9,2). Damit war der Apo-CIII-Wert der Patienten beider Studienarme zu Behandlungsbeginn vergleichbar. Die mittlere absolute Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -7,79 mg/dl (SD = 3,41; Median = -7,03) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 0,49 mg/dl (SD = 3,16; Median = 0,39) relativ zur Baseline. Die entsprechende mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -84,1 % (SEM = 3,9) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 5,8 % (SEM = 5,5) relativ zur Baseline.

Somit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -8,1 mg/dl (SEM = 0,14; 95 %-KI [-8,38; -7,82]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-CIII-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -2,5 (95 %-KI [-3,3; -1,8]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-CIII-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -90,0 % (SEM = 6,7; 95 %-KI [-103,5; -76,5]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -3,7 (95 %-KI [-4,8; -2,9]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

Apo-CIII fungiert als strukturgebendes Apolipoprotein in HDL-, VLDL- und LDL-Partikeln. Eine signifikante Reduktion des Apo-CIII-Plasmaspiegels ist mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (36). Dies unterstreicht zusätzlich, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung ergänzend zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie in Kombination mit Placebo.

#### Veränderung von Apo-A1

Die berechneten mittleren Apo-A1-Werte betrugen zur Baseline für die Evinacumab-Gruppe 127,6 mg/dl (SD = 31,79; Median = 121,0) und für die Placebo-Gruppe 128,6 mg/dl (SD = 34,81; Median = 120,0) und waren damit zu Studienbeginn vergleichbar. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes um -39,8 mg/dl (SD = 21,16; Median = -38,0) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung -4,2 mg/dl (SD = 19,53; Median = -4,0) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes in Woche 24 betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -31,30 % (SD = 13,94; Median = -32,57) relativ zur Baseline. In der Placebo-Gruppe lag die mittlere prozentuale Veränderung bei -1,69 % (SD = 16,49; Median = -2,54) relativ zur Baseline.

Es zeigte sich damit nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von  $-35,6$  mg/dl (SEM = 5,41; 95 %-KI [-46,2; -25,0]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-A1-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-1,7$  (95 %-KI [-2,4; -1,1]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug  $-29,61$  % (SEM = 4,24; 95 %-KI [-37,93; -21,29]). Auch hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug  $-2,0$  (95 %-KI [-2,7; -1,4]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Da Apo-A1 ebenfalls als strukturgebendes Apolipoprotein in Nicht-HDL-C-Partikeln fungiert, ist auch eine signifikante Reduktion des Apo-A1-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (37). Dies unterstreicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie in Kombination mit Placebo.

#### Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1

Das Verhältnis von Apo-B/Apo-A1 lag zur Baseline bei 1,44 (SD = 0,90; Median = 1,30) in der Evinacumab-Gruppe und bei 1,59 (SD = 1,21; Median = 1,12) in der Placebo-Gruppe und war damit zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die mittlere absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses betrug zu Woche 24  $-0,22$  (SD = 0,61; Median =  $-0,17$ ) in der Evinacumab-Gruppe und  $-0,03$  (SD = 0,40; Median = 0,01) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses betrug entsprechend zu Woche 24  $-10,26$  % (SD = 38,93; Median =  $-16,78$ ) in der Evinacumab-Gruppe und  $-1,80$  % (SD = 23,64; Median = 1,32) in der Placebo-Gruppe.

Es zeigte sich damit nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses von  $-0,189$  (SEM = 0,13; 95 %-KI [-0,44; 0,06]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,1458$ ). Auch bei der mittleren Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 bestand mit einem Wert von  $-8,46$  % (SEM = 7,9; 95 %-KI [-23,94; 7,02]) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ( $p = 0,2887$ ).

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

*OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apo-CIII		Apo-A1 <sup>d</sup>		Apo-B/Apo-A1 <sup>d</sup>	
		DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)	DB Evinacumab (N = 44)	DB Placebo (N = 20)
<b>Zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	44	20	44	20	44	20
	MW (SD)	9,3 (4,0)	9,4 (5,4)	127,6 (31,8)	130,1 (35)	1,4 (0,9)	1,4 (1)
	Median	9,0	8,9	121	121,5	1,3	1,1
	Min; Max	2,0; 17,4	1,6; 24,9	75; 228	66; 208	0,3; 5,9	0,3; 4,1
<b>Absolute Veränderung</b>							
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>)</b>	-7,5 (0,3)	-7,5 (0,4)	-42,1 (17,4)	-41,7 (24,1)	-0,2 (0,7)	-0,5 (0,6)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>) p-Wert</b>	0,02 (0,4) 0,9696	-7,8 (0,6) <0,0001	-2,2 (15,5) 0,3810	-37,1 (17,2) <0,0001	0,1 (0,3) 0,0442	-0,4 (0,6) 0,0116
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		0,0 (0,5) [-1,0; 0,9] 0,9702		-0,4 (6,4) [-12,9; 12,1] 0,9501		0,3 (0,1) [0,1; 0,5] 0,1046	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		0,0 [-0,6; 0,5]		0,0 [-0,6; 0,5]		0,4 [-0,1; 1,0]	
<b>Prozentuale Veränderung</b>							
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>)</b>	-81,9 (2,3)	-79,4 (3,3)	-32,4 (11,4)	-30 (14,2)	-3 (49,5)	-26,5 (29,3)

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

<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>) p-Wert</b>	-0,2 (3,6) 0,9660	-85,7 (5,3) <0,0001	-3 (16,2) 0,2547	-42,3 (20,9) <0,0001	2,2 (26,3) 0,6044	-68,2 (117,8) 0,0251
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		-2,5 (4,1) [-10,6; 5,7] 0,5476		-2,4 (3,8) [-9,8; 5] 0,5342		23,5 (10,5) [2,9; 44,1] 0,0298	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		-0,2 [-0,8; 0,4]		-0,2 [-0,8; 0,4]		0,5 [0,0; 1,1]	

a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.

b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

d: Bei den absoluten und prozentualen Veränderungen von Apo-A1 und Apo-B/Apo-A1 zu Woche 48 ist eine Patientenzahl von n=39 (DB Evinacumab-Gruppe) und von n=18 (DB Placebo-Gruppe) berücksichtigt worden.

e: SEM ist für den Endpunkt Apo-CIII angegeben. SD ist für die Endpunkte Apo-A1 und Apo-B/Apo-A1 angegeben.



Die berechneten mittleren Werte weiterer Apolipoproteine zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-80 für die Population des Open-Label Safety Analysis Set dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Apo-B-Werten, Werte für Apo-CIII, Apo-A1 sowie das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 bestimmt.

#### Veränderung von Apo-CIII

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-CIII-Wertes 0,02 mg/dl (SEM = 0,4) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab-Gruppe vorlag ( $p = 0,9696$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-CIII-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend -0,2 % (SEM = 3,6) in Relation zur Woche 24, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,9660$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab nach 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung hat.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -7,8 mg/dl (SEM = 0,6), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -85,7 % (SEM = 5,3) relativ zur Woche 24, welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich außerdem zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-CIII-Wertes im Vergleich zur Baseline von 0,0 mg/dl (SEM = 0,5; 95 %-KI [-1,0; 0,9];  $p = 0,9702$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-CIII-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug -2,5 % (SEM = 4,1; 95 %-KI [-10,6; 5,7];  $p = 0,5476$ ). Dies bestätigt, dass eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-CIII-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann und die diese hohe Wirksamkeit auch über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten bleibt.

#### Veränderung von Apo-A1

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes von -2,2 mg/dl (SD = 1,5) gemessen, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten innerhalb der DB Evinacumab-Gruppe vorlag ( $p = 0,3810$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-A1-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend -3 % (SD = 16,2) in Relation zur Woche 24, was keinen signifikanten Unterschied des Wertes zwischen Woche 48 und Woche 24 darstellt ( $p = 0,2547$ ). Dies bestätigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab

über 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit wie eine 24-wöchige Behandlung aufweist.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -37,1 mg/dl (SD = 17,2), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -42,3 % (SD = 20,9), welche ebenfalls einer statistisch signifikanten Verringerung des Apo-A1-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 entspricht ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

Nach 48 Wochen ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-A1-Wertes im Vergleich zur Baseline von -0,4 mg/dl (SEM = 6,4; 95 %-KI [-12,9; 12,1];  $p = 0,9501$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 48 betrug -2,4 % (SEM = 3,8; 95 %-KI [-9,8; 5];  $p = 0,5342$ ). Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-A1-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann und dass diese hohe Wirksamkeit über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen stabil bleibt.

#### Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine geringfügige mittlere absolute Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 von 0,1 (SD = 0,3) gemessen ( $p = 0,0442$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug entsprechend 2,2 % (SD = 26,3;  $p = 0,6044$ ). Diese Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass die für einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab über 48 Wochen bestehen bleibt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -0,4 (SD = 0,6), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses darstellt ( $p = 0,0116$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -68,2 % (SD = 117,8), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p = 0,0251$ ) und somit die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 24 Wochen bestätigt.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 im Vergleich zur Baseline von 0,3 (SEM = 0,1; 95 %-KI [0,1; 0,5];  $p = 0,1046$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 48 lag bei 23,5 % (SEM = 10,5; 95 %-KI [2,9; 44,1];  $p = 0,0298$ ).

**Sensitivitätsanalysen**

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid*

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B: DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Apo-B (mg/dl)</b>	n	31	31	31	29	29	31
		MW (SD)	183,3 (91,9)	116,7 (57,9)	105,8 (47,5)	99,0 (47,9)	96,2 (41,8)	97,9 (43,7)
		Median	176,0	116	95	91	93	88
		Min; Max	55,0; 472,0	34; 283	38; 218	32; 210	15; 194	38; 186
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	-	31	31	29	29	31
		MW (SD)	-	-66,6 (53,5)	-77,5 (62,7)	-82,7 (65,6)	-88,1 (67,3)	-85,4 (65,6)
		Median	-	-59	-78	-70	-86	-81
		Min; Max	-	-189; 84	-254; 76	-273; 48	-278; 48	-287; 35
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-84,3 (8,0)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	31	31	29	29	31
		MW (SD)	-	-32,8 (30,6)	-36,5 (30,8)	-40,6 (26,6)	-42,6 (26,9)	-41,9 (23,3)
		Median	-	-39,6	-40,6	-45,9	-47,9	-43
		Min; Max	-	-64,6; 115,1	-69,5; 104,1	-73,7; 65,8	-79,5; 65,8	-71,2; 47,9
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-42,7 (3,8)

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

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
Placebo (N = 18)	Apo-B (mg/dl)	n	18	16	17	16	16	17
		MW (SD)	181,2 (107,8)	179,9 (96,7)	163,4 (99)	175,1 (98,1)	173,1 (81,8)	165,2 (97,8)
		Median	133,0	150,5	123	145	149	143
		Min; Max	49,0; 455,0	68; 462	63; 455	76; 436	82; 400	66; 448
	Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	-	16	17	16	16	17
		MW (SD)	-	10,3 (26,7)	-1,6 (26,2)	6 (34,5)	4,1 (29,1)	0,2 (31,3)
		Median	-	9	2	7	0,5	4
		Min; Max	-	-54; 60	-49; 53	-65; 66	-57; 76	-77; 53
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-3,0 (11,0)
	Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	-	16	17	16	16	17
		MW (SD)	-	7,7 (15)	-1,8 (15,6)	5,4 (23,5)	7,5 (26,1)	-0,1 (17,9)
		Median	-	7,4	2,2	6,1	0,9	2,2
		Min; Max	-	-24,3; 38,8	-24,6; 28,6	-31,5; 55,1	-25,7; 77,6	-34,7; 34,7
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	1,1 (5,3)
	<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		-	-	-	-	-	-81,2 (14,0) [-109,5; -53,0] < 0,0001
<b>Hedges' g (absolute Veränderung) [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		-	-	-	-	-	-1,5 [-2,3; -0,9]	

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

Erhebungszeitpunkt	Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	-	-	-	-	-	-43,8 (6,7) [-57,3; -30,2] < 0,0001
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung) [95 %-KI]<sup>b</sup></b>	-	-	-	-	-	-1,9 [-2,7; -1,3]

a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline Apo-B-Wert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

In Tabelle 4-81 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe 183,3 mg/dl (SD = 91,9; Median = 176,0) und in der Placebo-Gruppe 181,2 mg/dl (SD = 107,8; Median = 133,0). Der Apo-B-Wert der Patienten beider Studienarme war damit zu Behandlungsbeginn vergleichbar.

In der Evinacumab-Gruppe sank der Apo-B-Wert umgehend nach Behandlungsbeginn ab und erreichte zu Woche 12 einen durchschnittlichen Wert von 99,0 mg/dl (SD = 47,9; Median = 91), was einer durchschnittlichen Reduktion des Apo-B-Wertes um -82,7 mg/dl (SD = 65,6; Median = -70) bzw. -40,6 % (SD = 26,6; Median = -45,9) entspricht. Anschließend sank der Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe weiter leicht bis zur Woche 24 ab. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes um -84,3 mg/dl (SEM = 8,0) relativ zur Baseline gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-B-Wertes in Woche 24 betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -42,7 % (SEM = 3,8) relativ zur Baseline. Im Gegensatz dazu blieb der Apo-B-Wert bei den Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Zeitraum bis zu Woche 24 weitgehend konstant sehr hoch. Hier betrug die mittlere absolute Veränderung -3,0 mg/dl (SEM = 11,0) relativ zur Baseline und somit die mittlere prozentuale Veränderung 1,1 % (SEM = 5,3) relativ zur Baseline.

Damit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -81,2 mg/dl (SEM = 14,0; 95 %-KI [-109,5; -53,0]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-B-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,5 (95 %-KI [-2,3; -0,9]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Apo-B-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -43,8 % (SEM = 6,7; 95 %-KI [-57,3; -30,2]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,9 (95 %-KI [-2,7; -1,3]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid auf Basis des MMRM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population. So konnte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, den Apo-B-Wert statistisch signifikant stärker reduzieren als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein.

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B: OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid

		DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)
<b>Apo-B zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	32	16
	MW (SD)	181,7 (90,8)	167,1 (88,3)
	Median	169,0	133,0
	Min; Max	55,0; 472,0	49,0; 402,0
<b>Absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-76,4 (4,8)	-89,2 (7,0)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	5,5 (6,9) 0,4332	-86,7 (10,1) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		12,8 (8,8) [-4,9; 30,6] 0,1526	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		0,0 [-0,7; 0,6]	
<b>Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-37,0 (4,2)	-48,5 (6,2)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	4,2 (3,2) 0,2012	-49,3 (4,8) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		11,4 (7,8) [-4,2; 27,1] 0,1483	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,3 [-0,3; 1,0]	
a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.			
b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung			

der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

Die berechneten mittleren Werte des Apo-B-Plasmaspiegels zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-82 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit einer Probuco- und/oder Lomitapid-Behandlung dargestellt.

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes von 5,5 mg/dl (SEM = 6,9; p = 0,4332) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-B-Wertes in Woche 48 betrug entsprechend in der DB Evinacumab-Gruppe 4,2 % (SEM = 3,2; p = 0,2012) in Relation zur Woche 24. Somit wird auch hier die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab demonstriert.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -86,7 mg/dl (SEM = 7,0), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Plasmaspiegels darstellt (p < 0,0001). Die mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 betrug -49,3 % (SEM = 4,8), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung darstellt (p < 0,0001). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-B-Wertes im Vergleich zur Baseline von 12,8 mg/dl (SEM = 8,8; 95 %-KI [-4,9; 30,6]; p = 0,1526). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 11,4 % (SEM = 6,5; 95 %-KI [-4,2; 27,1]; p = 0,1483). Dies verdeutlicht, dass bereits eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-B-Plasmaspiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuco und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.



Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1: DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Apo-CIII</b>				
<i>Apo-CIII (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	31	18	-	-
MW (SD)	10,2 (3,9)	9,9 (5,6)		
Median	9,2	9,1		
Min; Max	4,4; 17,4	1,6; 24,9		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-8,4 (0,5)	0,9 (0,7)	-9,3 (0,8) [-11,0; -7,6] < 0,0001	-3,0 [-4,1; -2,3]
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-85,7 (4,4)	17,2 (5,9)	-103,0 (7,5) [-118,2; -87,8] < 0,0001	-4,3 [-5,7; -3,4]
<b>Apo-A1</b>				
<i>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	31	18	-	-
MW (SD)	131,6 (31,9)	127,3 (32,3)		
Median	127	126		
Min; Max	80; 228	66; 187		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
n	31	17	-45,8 (5,74) [-57,05; -34,55] < 0,0001	-2,3 [-3,2; -1,7]
MW (SD)	-43,3 (19,4)	2,5 (18,8)		
Median	-41	2		
Min; Max	-89; -7	-36; 33		
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
n	31	17	-35,8 (4,32) [-44,27; -27,33] < 0,0001	-2,7 [-3,7; -2,0]
MW (SD)	-32,5 (11,1)	3,3 (15,8)		
Median	-32,7	1,4		
Min; Max	-57,5; -4,9	-19,3; 40,2		

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Verhältnis Apo-B/Apo-A1</b>				
<i>Verhältnis Apo-B/Apo-A1 zur Baseline</i>				
n	31	18	-	-
MW (SD)	1,5 (1,0)	1,7 (1,3)		
Median	1,4	1,1		
Min; Max	0,3; 5,9	0,3; 4,6		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
n	31	17	-0,3 (0,14) [-0,58; -0,02] 0,0444	-0,5 [-1,1; 0,1]
MW (SD)	-0,3 (0,6)	0 (0,4)		
Median	-0,2	0,0		
Min; Max	-2,8; 0,9	-0,8; 0,9		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
n	31	17	-9,4 (8,61) [-26,28; 7,48] 0,2809	-0,3 [-0,9; 0,3]
MW (SD)	-11,2 (40,0)	-1,8 (19,6)		
Median	-19,5	-4,3		
Min; Max	-54,7; 143,8	-39,2; 28,3		
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Behandlung zum Messzeitpunkt-Interaktion, Strata-zum-Messzeitpunkt-Interaktion sowie der Kovariate Baseline Apo-CIII-Wert und Baselinewert-zum-Messzeitpunkt-Interaktion bestimmt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die berechneten mittleren Werte der Apolipoproteine zur Baseline sowie deren absolute und prozentuale Veränderung zu Woche 24 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-83 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid dargestellt. Zusätzlich zu Apo-B-Werten wurden Werte für Apo-CIII, Apo-A1 sowie das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 bestimmt.

#### Veränderung von Apo-CIII

Der berechnete mittlere Apo-CIII-Wert in der Evinacumab-Gruppe lag zur Baseline bei 10,2 mg/dl (SD = 3,9; Median = 9,2) und in der Placebo-Gruppe bei 9,9 mg/dl (SD = 5,6; Median = 9,1). Die mittlere absolute Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -8,4 mg/dl (SEM = 0,5) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 0,9 mg/dl (SEM = 0,7) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug dementsprechend in

der Evinacumab-Gruppe -85,7 % (SEM = 4,4) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 17,2 % (SEM = 5,9) relativ zur Baseline.

Damit ergab sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -9,3 mg/dl (SEM = 0,8; 95 %-KI [-11,0; -7,6]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-CIII-Wertes in Woche 24 als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug dabei -3,0 (95 %-KI [-4,1; -2,3]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Apo-CIII-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -103,0 % (SEM = 7,5; 95 %-KI [-118,2; -87,8]). Somit zeigte sich auch hier die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer alleinigen Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug dabei -4,3 (95 %-KI [-5,7; -3,4]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

#### Veränderung von Apo-A1

Die berechneten mittleren Apo-A1-Werte betragen zur Baseline für die Evinacumab-Gruppe 131,6 mg/dl (SD = 31,9; Median = 127) und für die Placebo-Gruppe 127,3 mg/dl (SD = 32,3; Median = 126) und waren damit zu Studienbeginn vergleichbar. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes um -43,3 mg/dl (SD = 19,4; Median = -41) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 2,5 mg/dl (SD = 18,8; Median = 2) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes in Woche 24 betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -32,5 % (SD = 11,1; Median = -32,7) relativ zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 3,3 % (SD = 15,8; Median = 1,4) relativ zur Baseline.

Damit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -45,8 mg/dl (SEM = 5,74; 95 %-KI [-57,05; -34,55]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-A1-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -2,3 (95 %-KI [-3,2; -1,7]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -35,8 % (SEM = 4,32; 95 %-KI [-44,27; -27,33]). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab als ebenfalls statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -2,7 (95 %-KI [-3,7; -2,0]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1

Das Verhältnis von Apo-B/Apo-A1 lag zur Baseline bei 1,5 (SD = 1,0; Median = 1,4) in der Evinacumab-Gruppe und bei 1,7 (SD = 1,3; Median = 1,1) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses betrug zu Woche 24 -0,3 (SD = 0,6; Median = -0,2) in der Evinacumab-Gruppe und -0,0 (SD = 0,4; Median = 0,0) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses betrug zu Woche 24 entsprechend -11,2 % (SD = 40,0; Median = -19,5) in der Evinacumab-Gruppe und -1,8 % (SD = 19,6; Median = -4,3) in der Placebo-Gruppe.

So zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -0,3 (SEM = 0,14; 95 %-KI [-0,58; -0,02]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p = 0,0444$ ). Hedges'  $g$  betrug -0,5 (95 %-KI [-0,1; 0,1]), was einem kleinen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht. Bei der mittleren Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 bestand mit einem Wert von -9,4 % (SEM = 8,61; 95 %-KI [-26,28; 7,48]) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ( $p = 0,2809$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen der ITT-Population. Auch bei den Patienten ohne Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid konnten demnach mit dem Apo-CIII- und dem Apo-A1-Plasmaspiegel zwei Parameter, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind (36, 37), unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie in Kombination mit Placebo.

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

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1: OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucof und/oder Lomitapid

		Apo-CIII		Apo-A1 <sup>d</sup>		Apo-B/Apo-A1 <sup>d</sup>	
		DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)	DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)	DB Evinacumab (N = 32)	DB Placebo (N = 16)
<b>Zur Baseline<sup>a</sup></b> (mg/dl)	n	32	16	32	16	32	16
	MW (SD)	10,3 (3,9)	9,5 (5,8)	132,1 (31,5)	127,8 (33,2)	1,5 (1)	1,5 (1,1)
	Median	9,2	8,6	129	126	1,3	1,1
	Min; Max	4,4; 17,4	1,6; 24,9	80; 228	66; 187	0,3; 5,9	0,3; 4,1
<b>Absolute Veränderung</b>							
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b> (mg/dl)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM/SD <sup>e</sup> )	-8,2 (0,3)	-8,0 (0,4)	-41,9 (16,4)	-39 (25,5)	-0,3 (0,6)	-0,4 (0,6)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b> (mg/dl)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM/SD <sup>e</sup> ) <b>p-Wert</b>	-0,03 (0,5) 0,9494	-8,7 (0,7) <0,0001	-1,4 (16,4) 0,6436	-39,9 (17,3) <0,0001	0,01 (0,2) 0,7861	-0,4 (0,7) 0,0521
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		-0,2 (0,6) [-1,3; 0,9] 0,7115		-2,9 (7,4) [-17,4; 11,6] 0,7014		0,1 (0,2) [-0,3; 0,5] 0,6110	
<b>Hedges' g</b> (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) <b>95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		-0,1 [-0,8; 0,5]		-0,1 [-0,8; 0,5]		0,3 [-0,4; 1,0]	
<b>Prozentuale Veränderung</b>							

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

<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>)</b>	-83,6 (2,5)	-78,2 (3,7)	-31,6 (10)	-27,8 (14,4)	-6,7 (47)	-22,1 (23)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>) p-Wert</b>	-0,5 (4,2) 0,9077	-96,5 (6,1) <0,0001	-2,1 (15,9) 0,4752	-44,3 (19,3) <0,0001	1,1 (22) 0,7861	-39,3 (52,9) 0,0156
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		-5,4 (4,7) [-14,9; 4,0] 0,2507		-3,8 (4,2) [-12; 4,4] 0,3835		15,4 (10,6) [-5,4; 36,2] 0,1520	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		-0,2 [-0,9; 0,4]		-0,3 [-1,0; 0,3]		0,4 [-0,3; 1,0]	

a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.

b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

d: Bei den absoluten und prozentualen Veränderungen von Apo-A1 und Apo-B/Apo-A1 zu Woche 48 ist eine Patientenzahl von n=30 (DB Evinacumab-Gruppe) und von n=14 (DB Placebo-Gruppe) berücksichtigt worden.

e: SEM ist für den Endpunkt Apo-CIII angegeben. SD ist für die Endpunkte Apo-A1 und Apo-B/Apo-A1 angegeben.

Die berechneten mittleren Werte weiterer Apolipoproteine zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-84 für die Population des Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss der Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Apo-B-Werten, Werte für Apo-CIII, Apo-A1 sowie das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 bestimmt.

#### Veränderung von Apo-CIII

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-CIII-Wertes von -0,03 mg/dl (SEM = 0,6;  $p = 0,9494$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-CIII-Wertes zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug entsprechend -0,5 % (SEM = 4,2;  $p = 0,9077$ ). Somit wird auch hier die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab demonstriert.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -8,7 mg/dl (SEM = 0,7), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -96,5 % (SEM = 6,1) relativ zur Woche 24, welche ebenfalls einer statistisch signifikanten Verringerung des Apo-CIII-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 entspricht ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-CIII-Wertes im Vergleich zur Baseline von -0,2 mg/dl (SEM = 0,6; 95 %-KI [-1,3; 0,9];  $p = 0,7115$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-CIII-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug -5,4 % (SEM = 4,7; 95 %-KI [-14,9; 4,0];  $p = 0,2507$ ). Dies verdeutlicht, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-CIII-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuocol und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von Apo-A1

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes von -1,4 mg/dl (SD = 16,4;  $p = 0,6436$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-A1-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend -2,1 % (SD = 15,9;  $p = 0,4752$ ) in Relation zur Woche 24. Dies demonstriert erneut die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24  $-39,9$  mg/dl (SD = 17,3), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug zu Woche 48 relativ zur Woche 24  $-44,3$  % (SD = 19,3), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Wertes darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die in der DBTP nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-A1-Wertes im Vergleich zur Baseline von  $-2,9$  mg/dl (SEM = 7,4; 95 %-KI [-17,4; 11,6];  $p = 0,7014$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 betrug  $-3,8$  % (SEM = 4,2; 95 %-KI [-12; 4,4];  $p = 0,3835$ ). Dies bestätigt die Ergebnisse, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-A1-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen 48-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuco und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine geringfügige mittlere absolute Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 von 0,01 (SD = 0,2;  $p = 0,7861$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zu Woche 48 in Relation zur Woche 24 betrug entsprechend 1,1 % (SD = 22;  $p = 0,7861$ ). Dies Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass die über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen gezeigte Wirksamkeit von Evinacumab über 48 Wochen bestehen bleibt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24  $-0,4$  (SD = 0,7), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses darstellt ( $p = 0,0116$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug  $-39,3$  % (SD = 52,9), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p = 0,0156$ ) und somit die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 24 Wochen bestätigt.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 im Vergleich zur Baseline von 0,1 (SEM = 0,2; 95 %-KI [-0,3; 0,5];  $p = 0,6110$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 lag bei 15,4 % (SEM = 10,6; 95 %-KI [-5,4; 36,2];  $p = 0,1520$ ). Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten,



welche Probuco<sup>l</sup> und/oder Lomitapid erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Set bestätigt werden.

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

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab*

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B: DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24	
<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Apo-B (mg/dl)</b>	n	19	19	19	18	18	19
		MW (SD)	168,5 (74,0)	99,4 (45,6)	92 (35,7)	87,3 (43,8)	88 (38,3)	91,4 (41,3)
		Median	160,0	97	87	72	88,5	81
		Min; Max	68,0; 365,0	34; 184	38; 161	61; 116,8	15; 166	38; 181
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	-	19	19	18	18	19
		MW (SD)	-	-69,1 (44,7)	-76,5 (51,5)	-79,7 (52,4)	-83,9 (53,8)	-77,1 (53,1)
		Median	-	-46	-65	-64,5	-65,5	-69
		Min; Max	-	-181; -19	-214; 9	-94,5; -41,2	-254; -30	-224; 6
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-82,2 (10,5)
	<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	19	19	18	18	19
		MW (SD)	-	-40,6 (14,5)	-42,2 (17,9)	-47,0 (14,8)	-48 (15,3)	-43,9 (17,3)
		Median	-	-42	-43	-46,3	-46	-43,1
		Min; Max	-	-64,6; -9,6	-69,5; 12,3	-60; -38,4	-79,5; -26,7	-65,4; 4,4
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	-46,3 (4,3)
	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Apo-B (mg/dl)</b>	n	11	11	11	11	11
MW			187,9	203,9	193,4	202,5	191,3	188,2

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

Erhebungszeitpunkt		Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24		
		(SD)	(98,4)	(108,8)	(112,6)	(107)	(90,6)	(113,8)	
		Median	162,0	168	173	168	165	145	
		Min; Max	49,0; 402,0	68; 462	63; 455	76; 436	85; 400	66; 448	
	<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	-	11	11	11	11	11	
		MW (SD)	-	16 (29,9)	5,5 (28,3)	14,6 (35)	3,4 (34,3)	0,3 (38,5)	
		Median	-	14	14	18	-2	11	
		Min; Max	-	-54; 60	-49; 53	-65; 66	-57; 76	-77; 53	
		LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-	-	-	-	-	8,9 (14,1)	
		<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	-	11	11	11	11	11
			MW (SD)	-	11,4 (16,3)	3,1 (16,1)	11,8 (22,6)	9,2 (30,7)	0,4 (20,8)
	Median		-	14,9	5,8	8,8	-0,5	6,4	
	Min; Max		-	-24,3; 38,8	-24,6; 28,6	-29,3; 55,1	-25,7; 77,6	-34,7; 34,7	
	LS-MW <sup>a</sup> (SEM)		-	-	-	-	-	4,5 (5,9)	
	<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		-	-	-	-	-	-91,1 (18,5) [-129,1; -53,1] < 0,0001	
	<b>Hedges' g (absolute Veränderung) [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		-	-	-	-	-	-1,6 [-2,6; -0,8]	
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>		-	-	-	-	-	-50,8 (7,7) [-66,6; -35,0] < 0,0001		

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

Erhebungszeitpunkt	Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 24
Hedges' g (prozentuale Veränderung) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-2,3 [-3,5; -1,5]
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline Apo-B-Wert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>B: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>						

In Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe 168,5 mg/dl (SD = 74,0; Median = 160,0) und in der Placebo-Gruppe 187,9 mg/dl (SD = 98,4; Median = 162,0). Der Apo-B-Wert der Patienten beider Studienarme war damit zu Behandlungsbeginn vergleichbar.

In der Evinacumab-Gruppe sank der Apo-B-Wert umgehend nach Behandlungsbeginn ab und erreichte zu Woche 12 einen durchschnittlichen Wert von 87,3 mg/dl (SD = 43,8; Median = 72), was einer durchschnittlichen Reduktion des Apo-B-Wertes um -79,7 mg/dl (SD = 52,4; Median = -64,5) bzw. -47,0 % (SD = 14,8; Median = -46,3) entspricht. Anschließend sank der Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe weiter leicht bis zur Woche 24 ab. In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes um -82,2 mg/dl (SEM = 10,5) relativ zur Baseline gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-B-Wertes in Woche 24 betrug in der Evinacumab-Gruppe dementsprechend -46,3 % (SEM = 4,3) relativ zur Baseline. Im Gegensatz dazu blieb der Apo-B-Wert bei den Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 24 weitgehend konstant auf einem hohen Niveau. Hier betrug die mittlere absolute Veränderung 8,9 mg/dl (SEM = 14,1) relativ zur Baseline und die mittlere prozentuale Veränderung 4,5 % (SEM = 5,9) relativ zur Baseline.

So zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -91,1 mg/dl (SEM = 18,5; 95 %-KI [-129,1; -53,1]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-B-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,6 (95 %-KI [-2,6; -0,8]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Apo-B-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -50,8 % (SEM = 7,7; 95 %-KI [-66,6; -35,0]). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer alleinigen Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -2,3 (95 %-KI [-3,5; -1,5]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle liegt.

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B: OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

		<b>DB Evinacumab (N = 19)</b>	<b>DB Placebo (N = 11)</b>
<b>Apo-B zur Baseline<sup>a</sup> (mg/dl)</b>	n	19	11
	MW (SD)	168,5 (74,0)	187,9 (98,4)
	Median	160,0	162,0
	Min; Max	68,0; 365,0	49,0; 402,0
<b>Absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-76,8 (6,0)	-92,1 (8,4)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24 (mg/dl)</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	5,3 (8,0) 0,5107	-101,0 (11,0) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		15,2 (10,9) [-7,2; 37,6] 0,1735	
<b>Hedges' g (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) 95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		0,3 [-0,5; 1,2]	
<b>Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels</b>			
<b>Woche 48 relativ zur Baseline</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM)</b>	-41,9 (3,3)	-49,5 (4,6)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM) p-Wert</b>	4,4 (2,7) 0,1211	-54,0 (3,9) <0,0001
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		7,6 (5,9) [-4,6; 19,9] 0,2105	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		0,4 [-0,5; 1,2]	
a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.			
b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung			

der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab während der DBTP an.

Die berechneten mittleren Werte des Apo-B-Plasmaspiegels zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-86 für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit einer Probuco- und/oder Lomitapid- und/oder Alirocumab-Behandlung dargestellt.

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes von 5,3 mg/dl (SEM = 8,0; p = 0,5107) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-B-Wertes in Woche 48 betrug entsprechend in der DB Evinacumab-Gruppe 4,4 % (SEM = 2,7; p = 0,1211) in Relation zur Woche 24. Somit wird auch hier gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab nach 48 Wochen eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung hat.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -101,0 mg/dl (SEM = 11,0), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Wertes darstellt (p < 0,0001). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -54,0 % (SEM = 3,9), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt (p < 0,0001). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-B-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die in der DBTP bereits nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-B-Wertes im Vergleich zur Baseline von 15,2 mg/dl (SEM = 10,9; 95 %-KI [-7,2; 37,6]; p = 0,1735). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug 7,6 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-4,6; 19,9]; p = 0,2105). Dies zeigt erneut, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-B-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Patienten, welche Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Set bestätigt werden.

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1: DBTP (ITT-Population)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Apo-CIII</b>				
<i>Apo-CIII (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	19	11	-	-
MW (SD)	10,2 (4,1)	9,7 (6,5)		
Median	9,2	8,4		
Min; Max	4,9; 17,0	1,6; 24,9		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-8,4 (0,6)	0,3 (0,8)	-8,7 (1,1) [-10,9; -6,5] < 0,0001	-2,8 [-4,3; -1,9]
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-87,0 (5,3)	8,3 (7,0)	-95,3 (9,2) [-114,4; -76,3] < 0,0001	-4,3 [-6,2; -3,2]
<b>Apo-A1</b>				
<i>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	19	11	-	-
MW (SD)	131,9 (28,4)	122,3 (33,2)		
Median	127	123		
Min; Max	98; 207	66; 187		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</i>				
n	19	11	-44,6 (7,24) [-58,78; -30,42] < 0,0001	-2,3 [-3,5; -1,5]
MW (SD)	-43,2 (18,2)	1,4 (19,6)		
Median	-47	6		
Min; Max	-82; -9	-36; 33		
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
n	19	11	-35,5 (5,55) [-46,38; -24,62] < 0,0001	-2,7 [-4,0; -1,8]
MW (SD)	-32,1 (10,2)	3,4 (16,7)		
Median	-32,7	4,9		



	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
Min; Max	-47,1; -8,3	-19,3; 40,2		
<b>Verhältnis Apo-B/Apo-A1</b>				
<i>Verhältnis Apo-B/Apo-A1 zur Baseline</i>				
n	19	11		
MW (SD)	1,4 (0,6)	1,8 (1,3)		
Median	1,3	1,4	-	-
Min; Max	0,3; 2,5	0,3; 4,1		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
n	19	11		
MW (SD)	-0,2 (0,4)	0,0 (0,5)	-0,2 (0,18) [-0,55; 0,15]	-0,4 [-1,2; 0,4]
Median	-0,2	0,0	0,2725	
Min; Max	-0,8; 0,9	-0,8; 0,9		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
n	19	11		
MW (SD)	-16,2 (26,6)	-1,5 (22,0)	-14,7 (9,01) [-32,37; 2,97]	-0,6 [-1,4; 0,2]
Median	-19,5	-4,3	0,1158	
Min; Max	-54,7; 45,2	-39,2; 28,3		
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Behandlung zum Messzeitpunkt-Interaktion, Strata-zum-Messzeitpunkt-Interaktion sowie der Kovariate Baseline Apo-CIII-Wert und Baselinewert-zum-Messzeitpunkt-Interaktion bestimmt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die berechneten mittleren Werte der Apolipoproteine zur Baseline sowie deren absolute und prozentuale Veränderung zu Woche 24 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-87 für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Zusätzlich zu Apo-B-Werten wurden Werte für Apo-CIII, Apo-A1 sowie das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 bestimmt.

#### Veränderung von Apo-CIII

Der berechnete mittlere Apo-CIII-Wert in der Evinacumab-Gruppe lag zur Baseline bei 10,2 mg/dl (SD = 4,1; Median = 9,2) und in der Placebo-Gruppe bei 9,7 mg/dl (SD = 6,5; Median = 8,4). Die mittlere absolute Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -8,4 mg/dl (SEM = 0,6) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 0,3 mg/dl (SEM = 0,8) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale

Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug entsprechend in der Evinacumab-Gruppe -87,0 % (SEM = 5,3) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 8,3 % (SEM = 7,0) relativ zur Baseline.

Damit ergab sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -8,7 mg/dl (SEM = 1,1; 95 %-KI [-10,9; -6,5]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-CIII-Wertes in Woche 24 als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -2,8 (95 %-KI [-4,3; -1,9]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Apo-CIII-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -95,3 % (SEM = 9,2; 95 %-KI [-114,4; -76,3]). Somit zeigte sich auch hier die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -4,3 (95 %-KI [-6,2; -3,2]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

#### Veränderung von Apo-A1

Die berechneten mittleren Apo-A1-Werte betragen zur Baseline für die Evinacumab-Gruppe 131,9 mg/dl (SD = 28,4; Median = 127) und für die Placebo-Gruppe 122,3 mg/dl (SD = 33,2; Median = 123). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes um -43,2 mg/dl (SD = 18,2; Median = -47) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 1,4 mg/dl (SD = 19,6; Median = 6) relativ zur Baseline. Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes in Woche 24 betrug dementsprechend in der Evinacumab-Gruppe -32,1 % (SD = 10,2; Median = -32,7) relativ zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 3,4 % (SD = 16,7; Median = 4,9) relativ zur Baseline.

Damit zeigte sich auch unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -44,6 mg/dl (SEM = 7,24; 95 %-KI [-58,78; -30,42]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-A1-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -2,3 (95 %-KI [-3,5; -1,5]), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -35,5 % (SEM = 5,55; 95 %-KI [-46,38; -24,62]). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab als ebenfalls statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug -2,7 (95 %-KI [-4,0; -1,8]), was einem großen

Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht, der eindeutig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

#### Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1

Das Verhältnis von Apo-B/Apo-A1 lag zur Baseline bei 1,4 (SD = 0,6; Median = 1,3) in der Evinacumab-Gruppe und bei 1,8 (SD = 1,3; Median = 1,4) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses betrug zu Woche 24 -0,2 (SD = 0,4; Median = -0,2) in der Evinacumab-Gruppe und -0,0 (SD = 0,5; Median = 0,0) in der Placebo-Gruppe. Die entsprechende mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses betrug zu Woche 24 -16,2 % (SD = 26,6; Median = -19,5) in der Evinacumab-Gruppe und -1,5 % (SD = 22,0; Median = -4,3) in der Placebo-Gruppe.

So zeigte sich unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz von -0,2 (SEM = 0,18; 95 % KI [-0,55; 0,15]) womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,2725$ ). Auch bei der mittleren Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 bestand mit einem Wert von -14,7 % (SEM = 9,01; 95 %-KI [-32,37; 2,97]). kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ( $p = 0,1158$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen der ITT-Population. Auch bei den Patienten ohne Behandlung mit ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab konnten demnach mit dem Apo-CIII- und dem Apo-A1-Plasmaspiegel zwei Parameter, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie in Kombination mit Placebo.

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

Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-CIII, Apo-A1 und dem Verhältnis von Apo-B/Apo-A1: OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline und Woche 24 aus RCT (OLTP) zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

		Apo-CIII		Apo-A1 <sup>d</sup>		Apo-B/Apo-A1 <sup>d</sup>	
		DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)	DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)	DB Evinacumab (N = 19)	DB Placebo (N = 11)
<b>Zur Baseline<sup>a</sup></b> (mg/dl)	n	19	11	19	11	19	11
	MW (SD)	10,2 (4,1)	9,7 (6,5)	131,9 (28,4)	122,3 (33,2)	1,4 (0,6)	1,8 (1,3)
	Median	9,2	8,4	127	123	1,3	1,4
	Min; Max	4,9; 17,0	1,6; 24,9	98; 207	66; 187	0,3; 2,5	0,3; 4,1
<b>Absolute Veränderung</b>							
<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b> (mg/dl)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM/SD <sup>e</sup> )	-8,4 (0,3)	-8,6 (0,4)	-42 (15,4)	-41,7 (30,2)	-0,2 (0,4)	-0,5 (0,7)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b> (mg/dl)	<b>LS-MW<sup>b</sup></b> (SEM/SD <sup>e</sup> ) <b>p-Wert</b>	0,1 (0,7) 0,8853	-8,7 (0,9) <0,0001	0,6 (13,3) 0,8505	-43,3 (18,3) 0,0001	0,01 (0,2) 0,8345	-0,6 (0,8) 0,0546
<b>Mittlere Differenz der absoluten Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM)</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>		0,2 (0,5) [-0,9; 1,3] 0,6852		-0,3 (10,7) [-21,3; 20,7] 0,9782		0,3 (0,2) [-0,1; 0,7] 0,2590	
<b>Hedges' g</b> (absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) <b>95 %-[KI]<sup>c</sup></b>		-0,1 [-0,9; 0,8]		0,0 [-0,9; 0,8]		0,6 [-0,2; 1,6]	
<b>Prozentuale Veränderung</b>							

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

<b>Woche 48 relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>)</b>	-85,6 (2,6)	-82,3 (3,8)	-31,9 (9,5)	-30,1 (16,8)	-14,6 (25)	-20,1 (23,8)
<b>Woche 48 relativ zu Woche 24</b>	<b>LS-MW<sup>b</sup> (SEM/SD<sup>e</sup>) p-Wert</b>	0,9 (5,5) 0,8641	-91,1 (7,6) <0,0001	-1 (12,3) 0,7344	-51,8 (18,6) <0,0001	-0,6 (24,1) 0,9171	-33,6 (38,5) 0,0307
<b>Mittlere Differenz der prozentualen Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline (SEM) [95 %-KI] p-Wert</b>		-3,3 (5,0) [-13,6; 6,9] 0,5098		-1,8 (6) [-13,6; 10] 0,7711		5,5 (9,9) [-13,9; 24,9] 0,5852	
<b>Hedges' g (prozentuale Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		-0,2 [-1,1; 0,6]		-0,1 [-1,0; 0,7]		0,2 [-0,6; 1,1]	

a: Der Baseline-Wert bezieht sich auf Woche 0 der DBTP.

b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.

c: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.

Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

d: Bei den absoluten und prozentualen Veränderungen von Apo-A1 und Apo-B/Apo-A1 zu Woche 48 ist eine Patientenzahl von n=18 (DB Evinacumab-Gruppe) und von n=9 (DB Placebo-Gruppe) berücksichtigt worden.

e: SEM ist für den Endpunkt Apo-CIII angegeben. SD ist für die Endpunkte Apo-A1 und Apo-B/Apo-A1 angegeben.

Die berechneten mittleren Werte weiterer Apolipoproteine zur Baseline sowie deren prozentuale und absolute Veränderung in Woche 48 relativ zur Baseline und zur Woche 24 sind in Tabelle 4-88 für die Population des Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss der Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Apo-B-Werten Werte für Apo-CIII, Apo-A1 sowie das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 bestimmt.

#### Veränderung von Apo-CIII

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-CIII-Wertes 0,1 mg/dl (SEM = 0,7; p = 0,8853). Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-CIII-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend 0,9 % (SEM = 5,5; p = 0,8641) in Relation zur Woche 24. Somit wird auch hier die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab demonstriert.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -8,7 mg/dl (SEM = 0,9), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Wertes darstellt (p < 0,0001). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -91,1 % (SEM = 7,6), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Wertes zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt (p < 0,0001). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-CIII-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt erneut die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-CIII-Wertes im Vergleich zur Baseline von 0,2 mg/dl (SEM = 0,5; 95 %-KI [-0,9; 1,3]; p = 0,6852). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-CIII-Wertes in Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen betrug -3,3 % (SEM = 5,0; 95 %-KI [-13,6; 6,9]; p = 0,5098). Dies verdeutlicht, dass bereits eine 24-wöchige Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-CIII-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung von Apo-A1

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des berechneten mittleren Apo-A1-Wertes von 0,6 mg/dl (SD = 13,3; p = 0,8505) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des mittleren Apo-A1-Wertes zu Woche 48 betrug in der DB Evinacumab-Gruppe entsprechend -1 % (SD = 12,3; p = 0,7344) in Relation zur Woche 24. Dies demonstriert erneut die anhaltend hohe Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Evinacumab.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -43,3 mg/dl (SD = 18,3), welche eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Wertes darstellt ( $p = 0,0001$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -51,8 % (SD = 18,6), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Wertes in Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Verringerung des Apo-A1-Plasmaspiegels in der DB Placebo-Gruppe zwischen Woche 24 und 48 bestätigt die in der DBTP nach 24 Wochen Behandlung demonstrierte Wirksamkeit von Evinacumab.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Apo-A1-Wertes im Vergleich zur Baseline von -0,3 mg/dl (SEM = 10,7; 95 %-KI [-21,3; 20,7];  $p = 0,9782$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 betrug -1,8 % (SEM = 6; 95 %-KI [-13,6; 10];  $p = 0,7711$ ). Dies bestätigt erneut die Ergebnisse, dass eine Evinacumab-Behandlung über 24 Wochen zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie effektiv den Apo-A1-Wert und damit das kardiovaskuläre Risiko eines HoFH-Patienten senken kann, wobei diese hohe Wirksamkeit auch über einen 48-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen bleibt. Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse des gesamten Open-Label Safety Analysis Sets bestätigt werden.

#### Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1

In Woche 48 wurde relativ zur Woche 24 in der DB Evinacumab-Gruppe eine mittlere absolute Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 von 0,01 (SD = 0,2;  $p = 0,8345$ ) gemessen. Die mittlere prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zu Woche 48 betrug entsprechend -0,6 % (SD = 24,1;  $p = 9171$ ) in Relation zur Woche 24. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass die über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen gezeigte Wirksamkeit von Evinacumab über 48 Wochen bestehen bleibt.

In der DB Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung in Woche 48 (nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung) relativ zur Woche 24 -0,6 (SD = 0,8), was eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses darstellt ( $p = 0,0546$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung betrug -33,6 % (SD = 28,5), welche ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zu Woche 48 relativ zur Woche 24 darstellt ( $p = 0,0307$ ) und somit die bereits in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer Behandlung mit Evinacumab über 24 Wochen bestätigt.

In Woche 48 ergab sich zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 im Vergleich zur Baseline von 0,3 (SEM = 0,2; 95 %-KI [-0,1; 0,7];  $p = 0,2590$ ). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 lag bei 5,5 % (SEM = 9,9; 95 %-KI [-13,9; 24,9];  $p = 0,5852$ ). Somit konnten in dieser Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten,

welche Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhalten haben, die Ergebnisse der DBTP sowie des gesamten Open-Label Safety Analysis Set-bestätigt werden.

### On-treatment-Analyse (DBTP)

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – On-treatment-Analyse der mITT-Population

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Apo-B<sup>c</sup></b>			
<b>Apo-B (mg/dl) zur Baseline</b>			
n	43	22	-
MW (SD)	169,1 (82,75)	175,9 (98,76)	
Median	149,0	134,0	
Min; Max	55; 472	49; 455	
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>			
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-41,4 (3,4)	-5,6 (4,9)	-35,8 (5,9) [-47,7; -24,0] < 0,0001
<b>Apo-CIII<sup>c</sup></b>			
<b>Apo-CIII (mg/dl) zur Baseline</b>			
n	43	22	-
MW (SD)	9,2 (4,00)	9,7 (5,23)	
Median	8,9	9,2	
Min; Max	2; 17	2; 25	
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>			
LS-MW <sup>b</sup> (SEM)	-84,5 (3,7)	2,6 (5,2)	-87,1 (6,4) [-99,9; -74,3] < 0,0001
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Behandlung zum Messzeitpunkt-Interaktion, Strata-zum-Messzeitpunkt-Interaktion sowie der Kovariate Baseline Apo-B-Wert und Baselinewert-zum-Messzeitpunkt-Interaktion.</p> <p>b: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Behandlung zum Messzeitpunkt-Interaktion, Strata-zum-Messzeitpunkt-Interaktion sowie der Kovariate Baseline Apo-CIII-Wert und Baselinewert-zum-Messzeitpunkt-Interaktion.</p> <p>c: MMRM-Analyse für die On-treatment-Periode. Nur Werte, die während der On-treatment-Periode gemessen wurden, werden für das MMRM berücksichtigt. Die On-treatment-Periode ist definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 35 Tage nach der letzten Verabreichung der</p>			



	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>
Studienmedikation während der DBTP.			

Die On-treatment-Analyse der prozentualen Veränderung der Apolipoproteine relativ zur Baseline ist in Tabelle 4-89 für die mITT-Population dargestellt. Es wurden Werte für Apo-B und Apo-CIII analysiert.

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe 169,1 mg/dl (SD = 82,75; Median = 149,0) und in der Placebo-Gruppe 175,9 mg/dl (SD = 98,76; Median = 134,0). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes um -41,4 % (SEM = 3,4) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -5,6 % (SEM = 4,9) relativ zur Baseline. Damit zeigte sich mit einer mittleren Differenz von -35,8 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-47,7; -24,0]) unter der Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, eine statistisch signifikant größere Verringerung des Apo-B-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Der berechnete mittlere Apo-CIII-Wert lag zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe bei 9,2 mg/dl (SD = 4,00; Median = 8,9) und in der Placebo-Gruppe bei 9,7 mg/dl (SD = 5,23; Median = 9,2). Die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten Apo-CIII-Wertes nach 24 Wochen betrug in der Evinacumab-Gruppe -84,5 % (SEM = 3,7) relativ zur Baseline und in der Placebo-Gruppe 2,6 % (SEM = 5,2) relativ zur Baseline. Somit ergab sich mit einer mittleren Differenz von -87,1 % (SEM = 6,4; 95 %-KI [-99,9; -74,3]) unter der Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, eine statistisch signifikant größere Verringerung des Apo-CIII-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der MMRM-Analyse der Werte, welche während der On-Treatment-Periode für die mITT-Population gemessen wurden, bestätigen damit die Ergebnisse der MMRM-Analyse aller gemessenen Werte der ITT-Population.

*PMM-Analyse (DBTP)*

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PMM-Analyse aller randomisierter Patienten

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Apo-B<sup>b</sup></b>			
<i>Apo-B (mg/dl) zur Baseline</i>			
n	43	22	-
MW (SD)	169,1 (82,75)	175,9 (98,76)	
Median	149,0	134,0	
Min; Max	55; 472	49; 455	
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>			
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-41,6 (3,3)	-3,8 (4,7)	-37,8 (5,8) [-49,0; -26,5] < 0,0001
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe einer ANCOVA unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, IVRS-Strata sowie der Kovariate Baseline Apo-B-Wert bestimmt. Dabei wurden für fehlende Apo-B-Wert-Werte, die während der DBTP auftraten, andere Imputationsstrategien angewandt. Fehlende Apo-B-Wert-Werte wurden 100-mal imputiert, um 100 vollständige Datensätze zu generieren. Diese Datensätze wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert. LS-MW inkl. SEM wurden durch die Kombination der ANCOVA-Analyseergebnisse anhand von Rubin's Formulae generiert. Der p-Wert basiert auf dem Behandlungsgruppenunterschied der resultierenden LS-MW und ist nicht adjustiert für Multiplizität.</p> <p>b: Sensitivitätsanalyse mittels Pattern-Mixture Model.</p>			

Die PMM-Analyse der berechneten mittleren Apo-B-Werte zur Baseline aller randomisierter Patienten sowie deren prozentuale Veränderung zu Woche 24 relativ zur Baseline ist in Tabelle 4-90 dargestellt.

Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der Evinacumab-Gruppe 169,1 mg/dl (SD = 82,75; Median = 149,0) und in der Placebo-Gruppe 175,9 mg/dl (SD = 98,76; Median = 134,0). In Woche 24 wurde in der Evinacumab-Gruppe eine mittlere prozentuale Veränderung des berechneten mittleren Apo-B-Wertes um -41,6 % (SEM = 3,3) relativ zur Baseline gemessen. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -3,8 % (SEM = 4,7) relativ zur Baseline. Daraus ergab sich beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes relativ zur Baseline von -37,8 % (SEM = 5,8; 95 %-KI [-49,0; -26,5]). Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Evinacumab gegenüber der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, eine statistisch signifikant größere Verringerung des Apo-B-Wertes in Woche 24 ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aller randomisierter Patienten auf Basis des PMM sind somit konsistent zu den Ergebnissen der MMRM-Analyse der ITT-Population.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.5 Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen – RCT

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ - RCT

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“, wurde auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt. Die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). Eine Lipoprotein-Apherese sollte laut der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese initiiert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie trotz Lebensstiländerung und begleitender lipidsenkender Therapie LDL-C Plasmaspiegel von &gt; 160 mg/dl (4,2 mmol/l) aufweisen und kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bei nahen Verwandten aufgetreten sind.</li> <li>2) Zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten, die unter progredienten kardiovaskulären Erkrankungen leiden und trotz Lebensstiländerung und begleitender lipidsenkender Therapie LDL-C Plasmaspiegel von &gt; 120-130 mg/dl (3,1-3,4 mmol/l) aufweisen.</li> </ol> <p>Zu Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zählten in der ELIPSE-HoFH-Studie Patienten mit folgenden Vorerkrankungen:</p>

- akuter Myokardinfarkt
- stummer Myokardinfarkt
- Angina pectoris (stabil oder instabil)
- Durchführung einer Prozedur zur koronaren Revaskularisierung
- ischämischer Hirninfarkt
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), mit folgenden Spezifikationen:
  - PAVK und Knöchel-Arm-Index  $\leq 0,90$
  - Prozedur zur peripheren Revaskularisierung (z.B. Angioplastie) bei PAVK
  - Thrombolyse bei PAVK
  - Chirurgischer Eingriff zu peripheren Revaskularisierung bei PAVK

Patienten, die keine der genannten Vorerkrankungen hatten, wurden der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zugeordnet.

Die Blutproben zur Bestimmung der dem Endpunkt zugrunde liegenden LDL-C-Plasmaspiegel 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 der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag) sowie an den Tagen 15, 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 3$  Tagen), 113, 141 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag). 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.

#### **Datenanalyse DBTP**

Der Anteil an Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 24 erfüllten, wurde von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten der ITT-Population zur Woche 24 abgeleitet. Fehlende Werte wurden multipel imputiert. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der ITT-Population wurden anhand eines nach IVRS-Strata (Lipoprotein-Apherese und Region) stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und LDL-C-Wert zur Baseline analysiert. OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurden mit dem SAS-MIANALYZE-Verfahren anhand von Rubin's Formulae berechnet.

#### **Sensitivitätsanalysen DBTP**

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die Analyse des Anteils der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der DBTP erfüllen, zu beurteilen, wurde die zuvor beschriebene Analyseverfahren post-hoc auf die ITT-Population

- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

angewendet.

#### **Datenanalyse OLTP**

Der Anteil an Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der OLTP zur Woche 48 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs.

Sekundärprävention) der Patienten des Open-Label Safety Analysis Sets zur jeweiligen Woche abgeleitet. Fehlende LDL-C-Werte wurden multipel imputiert. Die jeweiligen Anteile pro Behandlungsgruppe wurden bestimmt, indem der Durchschnitt aus allen imputierten Anteilen gebildet wurde. OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe von Rubin’s Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.

Der p-Wert des Intragruppenvergleiches zwischen den Anteilen der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 48 erfüllen, wurde mithilfe des exakten Binomialtests ermittelt. Zu diesem Zweck wurde der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Ansatz angewendet.

**Sensitivitätsanalysen OLTP**

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die Analyse des Anteils der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der OLTP erfüllen, zu beurteilen, wurde die zuvor beschriebene Analysemethode post-hoc auf das Open-Label Safety Analysis Set

- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

angewendet.

*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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes wurde während der Studie mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes, auf welchem der Endpunkt beruht, als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (DBTP)**

#### ***DBTP (ITT-Population)***

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	32,6	77,3	0,1 [0,0; 0,3] 0,0004
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population in Tabelle 4-93 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 32,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 77,3 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Hinsichtlich der Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zeigte sich somit, dass nach

24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,1, 95 %-KI [0,0; 0,3], p = 0,0004).

### **OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>DB Evinacumab (N = 44)</b>	<b>DB Placebo (N = 20)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	34,1	75,0	-
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48(%)	31,5	25,7	1,6 [0,3; 9,6] 0,6012
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,0039	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set in Tabelle 4-94 dargestellt. Alle Patienten erhielten während dieser Phase der ELIPSE-HoFH-Studie Evinacumab, wurden aber anhand ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppen in der DBTP beschrieben. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 34,1 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 75,0 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 31,5 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 25,7 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (p = 1,0000). Dieses Ergebnis zeigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit

Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem wurde innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine statistisch signifikante Reduktion des Anteils an Patienten, die die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, beobachtet ( $p = 0,0039$ ). Damit wurde die schon in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs für eine LA bestätigt. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 48 erfüllen, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab-Gruppe und der DB Placebo-Gruppe an ( $OR = 1,6$ ; 95 %-KI [0,3; 9,6];  $p = 0,6012$ ). Dieses Ergebnis weist daraufhin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse der OLTP erscheint somit der Beobachtungszeitraum in der DBTP von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen.

### ***Sensitivitätsanalysen***

#### *Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid (DBTP, ITT-Population)*

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	38,7	77,8	0,06 [0,01; 0,36] 0,002
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden. Ein <math>OR &lt; 1</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid in Tabelle 4-95 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 38,7 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 77,8 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Hinsichtlich der Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zeigte sich somit, dass nach



24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,06 mit 95 %-KI [0,01; 0,36], p = 0,002).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid sind damit konsistent zu den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population.

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>DB Evinacumab (N = 32)</b>	<b>DB Placebo (N = 16)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	40,6	75,0	-
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48(%)	37,0	25,2	3,3 [0,3; 40,9] 0,3140
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,0156	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid in Tabelle 4-96 dargestellt. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 40,6 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 75,0 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 37,0 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 25,2 % der

Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis bestätigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem wurde auch in dieser Sensitivitätsanalyse innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine statistisch signifikante Reduktion des Anteils an Patienten, die die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, beobachtet ( $p = 0,0156$ ). Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 48 erfüllten, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an (OR = 3,3; 95 %-KI [0,3; 40,9];  $p = 0,3140$ ). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des Open-Label Safety Analysis Sets unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen des Open-Label Safety Analysis Set der OLTP.

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (DBTP, ITT-Population)*

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	31,6	81,8	0,02 [0,01; 0,47] 0,015
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines nach IVRS-Strata stratifizierten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-97 dargestellt. Zum

Ende der DBTP erfüllten 31,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 81,8 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Hinsichtlich der Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,02 mit 95 %-KI [0,01; 0,47],  $p = 0,015$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen der ITT-Population.

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>DB Evinacumab (N = 19)</b>	<b>DB Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	31,6	81,8	-
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48(%)	33,5	41,4	1,9 [0,01; 261,3] 0,7522
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,1250	-
<p>a Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss

von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-98 dargestellt. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 31,6 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 81,8 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 33,5 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 41,3 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ), sodass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem zeigte sich innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine bedeutsame numerische Reduktion des Anteils an Patienten, die die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, von 81,8 % auf 41,4 %. Dass dieser deutliche numerische Unterschied die statistische Signifikanz nicht erreichte ( $p = 0,1250$ ), ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen. Damit wurde auch im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse, die schon in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs für eine LA bestätigt. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zu Woche 48 erfüllten, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an ( $OR = 1,9$ ; 95 %-KI [0,01; 261,3];  $p = 0,7522$ ). Dieses Ergebnis weist erneut darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des Open-Label Safety Analysis Sets unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit ebenfalls die Ergebnisse der Analysen des Open-Label Safety Analysis Set der OLTP.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.6 Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen – RCT

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ - RCT

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“, wurde post-hoc auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt. 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 sollte laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie anhand der folgenden Kriterien initiiert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) Zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 100 mg/dl (2,6 mmol/l) aufweisen.</li> <li>4) Zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l) aufweisen.</li> </ol> <p>Zu Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zählten in der ELIPSE-HoFH-Studie Patienten mit folgenden Vorerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Myokardinfarkt</li> <li>• stummer Myokardinfarkt</li> <li>• Angina pectoris (stabil oder instabil)</li> <li>• Durchführung einer Prozedur zur koronaren Revaskularisierung</li> <li>• ischämischer Hirninfarkt</li> <li>• Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), mit folgenden Spezifikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PAVK und Knöchel-Arm-Index <math>\leq 0,90</math></li> <li>○ Prozedur zur peripheren Revaskularisierung (z.B. Angioplastie) bei PAVK</li> <li>○ Thrombolyse bei PAVK</li> <li>○ Chirurgischer Eingriff zur peripheren Revaskularisierung bei PAVK</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten, die keine der genannten Vorerkrankungen hatten, wurden der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zugeordnet.</p>

Die Blutproben zur Bestimmung der dem Endpunkt zugrundeliegenden LDL-C-Plasmaspiegel 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 der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag) sowie an den Tagen 15, 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 3$  Tagen), 113, 141 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag). Während der OLTP wurden die Proben an den Tagen 197, 225, 253, 281, 309 und 337 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen) entnommen. 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.

#### **Datenanalyse DBTP**

Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 24 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten der ITT-Population zur Woche 24 abgeleitet. Fehlende LDL-C-Werte wurden multipel imputiert. Die jeweiligen Anteile pro Behandlungsgruppe wurden bestimmt, indem der Durchschnitt aus allen imputierten Anteilen gebildet wurde. OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.

#### **Sensitivitätsanalysen DBPT**

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die Analyse des Anteils der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der DBTP erfüllen, zu beurteilen, wurde die zuvor beschriebene Analyseverfahren post-hoc auf die ITT-Population

- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

angewendet.

#### **Datenanalyse OLTP**

Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der OLTP zur Woche 48 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten des Open-Label Safety Analysis Sets zur jeweiligen Woche abgeleitet. Fehlende LDL-C-Werte wurden multipel imputiert. Die jeweiligen Anteile pro Behandlungsgruppe wurden bestimmt, indem der Durchschnitt aus allen imputierten Anteilen gebildet wurde. OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.

Der p-Wert des Intragruppenvergleiches zwischen den Anteilen der Patienten, welche die

Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 24 und 48 erfüllten, wurde mithilfe des exakten Binomialtests ermittelt. Zu diesem Zweck wurde der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Ansatz angewendet.

#### **Sensitivitätsanalysen OLTP**

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die Analyse des Anteils der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der OLTP erfüllen, zu beurteilen, wurde die zuvor beschriebene Analyseverfahren post-hoc auf das Open-Label Safety Analysis Set

- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
- unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

angewendet.

*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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes wurde während der Studie mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes, auf welchem der Endpunkt beruht, als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population

analysiert wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen**

#### ***DBTP (ITT-Population)***

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	62,8	90,9	0,1 [0,02; 0,6] 0,0106
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines logistischen Regressionsmodells auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population in Tabelle 4-101 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 62,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 90,9 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,1, 95 %-KI [0,021;



0,6],  $p = 0,0106$ ). Demnach konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (10, 19). Damit kann eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein.

### **OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>DB Evinacumab (N = 44)</b>	<b>DB Placebo (N = 20)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	63,6	90,0	-
Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48 (%)	65,5	42,5	3,5 [0,8; 15,1] 0,0945
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,0039	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein <math>OR &lt; 1</math> zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set in Tabelle 4-102 dargestellt. Alle Patienten erhielten während dieser Phase der ELIPSE-HoFH-Studie Evinacumab, wurden aber anhand ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppen in der DBTP beschrieben. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 63,6 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 90,0 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 65,5 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten

(DB Evinacumab), und nur noch 42,5 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis zeigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem wurde innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine statistisch signifikante Reduktion des Anteils an Patienten, die die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, beobachtet ( $p = 0,0039$ ). Damit wurde die schon in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs für eine LA bestätigt. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zu Woche 48 erfüllen, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an ( $OR = 3,5$ ; 95 %-KI [0,8; 15,1];  $p = 0,0945$ ). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse der OLTP erscheint somit der Beobachtungszeitraum in der DBTP von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen.

### *Sensitivitätsanalysen*

#### *Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid (DBTP, ITT-Population)*

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	64,5	88,9	0,2 [0,02; 1,1] 0,0571
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines logistischen Regressionsmodells auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein <math>OR &lt; 1</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid in Tabelle 4-103 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 64,5 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 88,9 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Damit zeigte sich bei dieser Sensitivitätsanalyse mit einem statistischen Trend, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,2, 95 %-KI [0,02; 1,1], p = 0,0571). Die jeweiligen Anteile der Patienten, die in beiden Behandlungsarmen die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sowie die OR waren somit mit den in der gesamten ITT-Population beobachteten Ergebnissen vergleichbar. Dass hier der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid sind daher konsistent zu den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population. So führte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, dazu, dass der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt wurde als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen kann als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein (10, 19).

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>DB Evinacumab (N = 32)</b>	<b>DB Placebo (N = 16)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	65,6	87,5	-
Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48(%)	67,9	49,8	2,3 [0,4; 11,6] 0,3104
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,0313	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid in Tabelle 4-104 dargestellt. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 65,6 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 87,5 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 67,9 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 49,8 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis bestätigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem wurde auch in dieser Sensitivitätsanalyse innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine statistisch signifikante Reduktion des Anteils an

Patienten, die die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, beobachtet ( $p = 0,0313$ ). Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 48 erfüllten, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an ( $OR = 2,3$ ; 95 %-KI [0,4; 11,6];  $p = 0,3104$ ). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des Open-Label Safety Analysis Sets unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen des Open-Label Safety Analysis Set der OLTP.

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (DBTP, ITT-Population)*

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	63,2	90,9	0,1 [0,00; 3,8] 0,2333
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels eines logistischen Regressionsmodells auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der festen Kovariaten Baseline-LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein <math>OR &lt; 1</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-105 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 63,2 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 90,9 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Nach 24 Wochen zeigte sich bei dieser Sensitivitätsanalyse somit, dass Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, seltener die angewendeten Kriterien erfüllten ( $OR = 0,1$ , 95 %-KI [0,00; 3,8],  $p = 0,2333$ ). Die jeweiligen Anteile der Patienten, die in beiden

Behandlungsarmen die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sowie die OR waren somit mit den in der gesamten ITT-Population beobachteten Ergebnissen vergleichbar. Dass hier der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen der ITT-Population. Evinacumab führte auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, dazu, dass der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt wurde als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt demnach ebenfalls, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen kann als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein (10, 19).

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>DB Evinacumab (N = 19)</b>	<b>DB Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	63,2	90,9	-
Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48(%)	57,4	49,6	3,4 [0,1; 89,3] 0,4205
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,1250	-
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (DB Evinacumab vs. DB Placebo) bestimmt, welche mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells mit der abhängigen Variable Erfüllung der Kriterien zur Anwendung einer Apherese auf Basis von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe und Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p>			

Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-106 dargestellt. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 63,2 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 90,9 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 57,4 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 49,6 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ), so dass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem zeigte sich innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine bedeutsame numerische Reduktion des Anteils an Patienten, die die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, von 90,0 % auf 49,6 %. Dass dieser deutliche numerische Unterschied die statistische Signifikanz nicht erreichte ( $p = 0,1250$ ), ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen. Damit wurde auch im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse die schon in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs für eine LA bestätigt. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zu Woche 48 erfüllten, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an (OR = 3,4; 95 %-KI [0,1; 89,3];  $p = 0,4205$ ). Dieses Ergebnis weist erneut darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des Open-Label Safety Analysis Sets unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit ebenfalls die Ergebnisse der Analysen des Open-Label Safety Analysis Set der OLTP.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### **4.3.1.3.1 Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen – RCT**

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ - RCT

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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 erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese ergibt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) LDL-C &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention);</li> <li>2) LDL-C &gt; 55 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).</li> </ol> <p>Zu Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zählten in der ELIPSE-HoFH-Studie Patienten mit folgenden Vorerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Myokardinfarkt</li> <li>• stummer Myokardinfarkt</li> <li>• Angina pectoris (stabil oder instabil)</li> <li>• Durchführung einer Prozedur zur koronaren Revaskularisierung</li> <li>• ischämischer Hirninfarkt</li> <li>• Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), mit folgenden Spezifikationen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. PAVK und Knöchel-Arm-Index <math>\leq 0,90</math></li> <li>b. Prozedur zur peripheren Revaskularisierung (z.B. Angioplastie) bei PAVK</li> <li>c. Thrombolyse bei PAVK</li> <li>d. Chirurgischer Eingriff zur peripheren Revaskularisierung bei PAVK</li> </ol> </li> </ul> <p>Patienten, die keine der genannten Vorerkrankungen hatten, wurden der primären Prävention</p>



kardiovaskulärer Erkrankungen zugeordnet.

Die Blutproben zur Bestimmung der dem Endpunkt zugrundeliegenden LDL-C-Plasmaspiegel 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 der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag) sowie an den Tagen 15, 29, 57, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 3$  Tagen), 113, 141 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag). Während der OLTP wurden die Proben an den Tagen 197, 225, 253, 281, 309 und 337 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen) entnommen. 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.

#### **Datenanalyse DBTP**

Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 24 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten der ITT-Population zur Woche 24 abgeleitet. Fehlende LDL-C-Werte wurden multipel imputiert. Die jeweiligen Anteile pro Behandlungsgruppe wurden bestimmt, indem der Durchschnitt aus allen imputierten Anteilen gebildet wurde. Die OR-Analyse basierte auf Rohdaten, wobei die Kontinuitätskorrektur proportional zum Stichprobenumfang des jeweiligen Studienarms erfolgte. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt.

#### **Sensitivitätsanalysen DBTP**

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die Analyse des Anteils der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der DBTP erfüllen, zu beurteilen, wurde die zuvor beschriebene Analyseverfahren post-hoc auf die ITT-Population

- 1) unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
  - 2) unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab
- angewendet.

#### **Datenanalyse OLTP**

Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der OLTP zur Woche 48 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen und imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten des Open-Label Safety Analysis Sets zur jeweiligen Woche abgeleitet. Fehlende LDL-C-Werte wurden multipel imputiert. Der kombinierte Schätzer für den Anteil der Patienten ergibt sich jeweils aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien erfüllen. Der kombinierte Schätzer für die Odds Ratio (DB Evinacumab vs. DB Placebo) wurde durch die Kombination des Logarithmus der Odds Ratio aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln ermittelt. Die logistischen Regressionsmodelle enthielten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des zu Beginn der Studie berechneten LDL-C-Wertes.

Der p-Wert des Intragruppenvergleiches zwischen den Anteilen der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 24 und 48 erfüllten, wurde mithilfe des exakten Binomialtests ermittelt. Zu diesem Zweck wurde der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Ansatz angewendet.

**Sensitivitätsanalysen OLTP**

Um die Robustheit des klinisch relevanten Gruppenvergleichs für die Analyse des Anteils der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese während der OLTP erfüllen, zu beurteilen, wurde die zuvor beschriebene Analysemethode post-hoc auf das Open-Label Safety Analysis Set

- 1) unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sowie
- 2) unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet.

*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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes wurde während der Studie mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes, auf welchem der Endpunkt beruht, als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist

jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen**

#### ***DBTP (ITT-Population)***

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	79,1	100	0,05 [0,0; 1,7] 0,0229
<p>a: Die OR-Analyse basierte auf Rohdaten, wobei die Kontinuitätskorrektur proportional zum Stichprobenumfang des jeweiligen Studienarms erfolgte. Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test ermittelt.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population in Tabelle 4-109 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 79,1 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,05, 95 %-KI [0,0; 1,7], p = 0,0229). Demnach konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis könnte bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht mehr erfüllen bzw. die angestrebten LDL-C-Zielwerte erreichen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (6, 10, 11). Damit kann eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein.

**OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>DB Evinacumab (N = 44)</b>	<b>DB Placebo (N = 20)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	79,5	100,0	-
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48 (%)	77,3	63,9	3,0 [0,6; 14,2] 0,1620
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,0156	-
<p>a: Der kombinierte Schätzer für die Odds Ratio (DB Evinacumab vs. DB Placebo) wurde durch die Kombination des Logarithmus der Odds Ratio aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln ermittelt. Die logistischen Regressionsmodelle enthielten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des zu Beginn der Studie berechneten LDL-C-Wertes.</p> <p>b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set in Tabelle 4-110 dargestellt. Alle Patienten erhielten während dieser Phase der ELIPSE-HoFH-Studie Evinacumab, wurden aber anhand ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppen in der DBTP beschrieben. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten bzw. die LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 79,5 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 100 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 77,3 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 63,9 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo) und während der OLTP mit Evinacumab behandelt wurden, die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA bzw. erreichten die von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis zeigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem wurde innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) eine statistisch signifikante Reduktion des Anteils an Patienten, die die EAS-Kriterien zur Anwendung einer

LA erfüllten bzw. die LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, beobachtet ( $p = 0,0156$ ). Damit wurde die schon in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs für eine LA bestätigt. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zu Woche 48 erfüllen, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an ( $OR = 3,0$ ; 95 %-KI [0,6; 14,2];  $p = 0,1620$ ). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse der OLTP erscheint somit der Beobachtungszeitraum in der DBTP von 24 Wochen ausreichend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen.

### *Sensitivitätsanalysen*

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid (DBTP, ITT-Population)*

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 18)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	80,6	100	0,08 [0,0; 2,3] 0,0730
<p>a: Die OR-Analyse basierte auf Rohdaten, wobei die Kontinuitätskorrektur proportional zum Stichprobenumfang des jeweiligen Studienarms erfolgte. Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test ermittelt.</p> <p>Ein <math>OR &lt; 1</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid in Tabelle 4-111 dargestellt. Ähnlich wie in der Gesamtpopulation, erfüllten auch hier zum Ende der DBTP 80,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese bzw. erreichten die von der EAS definierten LDL-C-Zielwerte nicht. Damit zeigte sich bei dieser Sensitivitätsanalyse mit einem statistischen Trend, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, seltener die angewendeten Kriterien erfüllten bzw. häufiger die LDL-C-Zielwerte erreichten ( $OR = 0,08$ , 95 %-KI [0,0; 2,3],  $p = 0,0730$ ). Die jeweiligen Anteile der Patienten,

die in beiden Behandlungsarmen die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sowie die OR waren somit mit den in der gesamten ITT-Population beobachteten Ergebnissen vergleichbar. Dass hier der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid sind daher konsistent zu den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population. So führte Evinacumab auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten, dazu, dass der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt wurde als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen kann als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein (6, 10).

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>DB Evinacumab (N = 32)</b>	<b>DB Placebo (N = 16)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	81,2	100	-
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48 (%)	81,2	67,4	2,8 [0,4; 21,1] 0,3052
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,0625	-

a: Der kombinierte Schätzer für die Odds Ratio (DB Evinacumab vs. DB Placebo) wurde durch die Kombination des Logarithmus der Odds Ratio aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln ermittelt. Die logistischen Regressionsmodelle enthielten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des zu Beginn der Studie berechneten LDL-C-Wertes.

b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.

Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid in Tabelle 4-112 dargestellt. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 81,2 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 100 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten weiterhin 81,2 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 67,4 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo) und während der OLTP mit Evinacumab behandelt wurden, die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA bzw. erreichten die LDL-C-Zielwerte nicht.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis bestätigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen bzw. die von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem zeigte sich auch in dieser Sensitivitätsanalyse innerhalb der DB Placebo-Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-

Behandlung) ein statistischer Trend der Reduktion des Anteils an Patienten, die die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, von 100 % auf 67,4 %. Dass dieser deutliche numerische Unterschied die statistische Signifikanz nicht erreichte ( $p = 0,0625$ ), ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA zur Woche 48 erfüllten, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an (OR = 2,8; 95 %-KI [0,4; 21,2];  $p = 0,3052$ ). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des Open-Label Safety Analysis Sets unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen des Open-Label Safety Analysis Set der OLTP.

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (DBTP, ITT-Population)*

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 19)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	73,7	100	0,08 [0,0; 2,6] 0,1288
<p>a: Die OR-Analyse basierte auf Rohdaten, wobei die Kontinuitätskorrektur proportional zum Stichprobenumfang des jeweiligen Studienarms erfolgte. Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test ermittelt.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 24 die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL, Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-113 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 73,7 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA bzw. erreichten die empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht. Nach 24 Wochen zeigte sich auch bei dieser Sensitivitätsanalyse somit, dass Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, seltener die angewendeten Kriterien erfüllten bzw. die LDL-C-Zielwerte nicht



erreichten (OR = 0,08, 95 %-KI [0,0; 2,6],  $p = 0,1288$ ). Die jeweiligen Anteile der Patienten, die in beiden Behandlungsarmen die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllten, sowie die OR waren somit mit den in der gesamten ITT-Population beobachteten Ergebnissen vergleichbar. Dass hier der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit die Ergebnisse der Analysen der ITT-Population. Evinacumab führte auch bei Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, dazu, dass der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt wurde als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt demnach ebenfalls, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen kann als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein (6, 10).

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (OLTP, Open-Label Safety Analysis Set)*

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>DB Evinacumab (N = 19)</b>	<b>DB Placebo (N = 11)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	73,7	100	-
Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 48(%)	78,9	70,0	7,9 [0,1; 1060,3] 0,2876
p-Wert für den Intragruppenvergleich Woche 24 vs. Woche 48 <sup>b</sup>	1,0000	0,250	-

a: Der kombinierte Schätzer für die Odds Ratio (DB Evinacumab vs. DB Placebo) wurde durch die Kombination des Logarithmus der Odds Ratio aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln ermittelt. Die logistischen Regressionsmodelle enthielten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des zu Beginn der Studie berechneten LDL-C-Wertes.

b: Die p-Werte für den Intragruppenvergleich der Anteile der Patienten, die die Endpunktkriterien in Woche 24 bzw. 48 erfüllten, wurden mit dem exakten Binomialtest berechnet.

Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für eine 48-wöchige gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 48 die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, sind für das Open-Label Safety Analysis Set unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab in Tabelle 4-114 dargestellt. Zur Woche 24 lag der Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten bzw. die LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, in der DB Evinacumab-Gruppe bei 73,7 % und in der DB Placebo-Gruppe bei 100 %. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 78,9 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und nur noch 70,0 % der Patienten, die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo) und während der OLTP Evinacumab erhielten, die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA bzw. erreichten die LDL-C-Zielwerte nicht.

Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ), so dass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die die von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht erreichten bzw. eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Außerdem zeigte sich innerhalb der DB Placebo-

Gruppe in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 (Beginn der Evinacumab-Behandlung) mit einem statistischen Trend eine Reduktion des Anteils an Patienten, die die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten bzw. die LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, von 100 % auf 70,0 %. Dass dieser deutliche numerische Unterschied die statistische Signifikanz nicht erreichte ( $p = 0,2876$ ), ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen. Damit wurde auch im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse die schon in der DBTP demonstrierte Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab hinsichtlich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte und damit der Reduktion des Bedarfs für eine LA bestätigt. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA zu Woche 48 erfüllten, zeigte zudem keinen Unterschied zwischen der DB Evinacumab Gruppe und der DB Placebo Gruppe an (OR = 7,9; 95 %-KI [0,1; 1060,3];  $p = 0,2876$ ). Dieses Ergebnis weist erneut darauf hin, dass die Behandlung mit Evinacumab bereits nach 24 Wochen maximale Wirksamkeit zeigt und es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 48-wöchigen Behandlungsdauer gibt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des Open-Label Safety Analysis Sets unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab bestätigen damit ebenfalls die Ergebnisse der Analysen des Open-Label Safety Analysis Set der OLTP.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.2 Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“(HADS)-Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore – RCT

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Für die Erhebung des Endpunkts Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore wurde der validierte HADS-Fragebogen verwendet, welcher die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche erfasst. Die HADS ist ein validierter, weit verbreiteter Fragebogen zur Ermittlung von Angststörungen und Depressionen bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen oder körperlicher Beschwerden in nicht-psychiatrischen medizinischen Einrichtungen. Die wiederholte Beantwortung des HADS durch den Patienten liefert Informationen über Veränderungen im emotionalen Zustand. Der Fragebogen besteht aus 14 Items, wovon sich 7 Fragen auf Angst und 7 Fragen auf Depression beziehen. Die jeweiligen Fragen sind abwechselnd thematisch aufgeführt und der Patient beantwortet sie eigenständig.</p> <p>Die Patienten beantworteten jedes Item anhand einer 4-Punkte-Likert-Skala. Jedes Item kann mit einem Wert zwischen 0 (bester Wert) und 3 (schlechtester Wert) bewertet werden. Jeder Patient kann somit pro Subskala (Angst und Depression) einen Wert zwischen 0 und 21 erreichen. Eine höhere Punktzahl korreliert dabei mit einem schlechteren Zustand des Patienten. Die Summenwerte für Angst und Depression können anhand von Cut-Off-Werten bewertet werden. Werte von 8 oder mehr auf der HADS-Angst- oder Depressionsskala gelten als Anzeichen für eine Angststörung bzw. eine Depression. Der HADS-Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der beiden Subskalen-Werte und kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung eingesetzt werden. Hierbei zeigt ein Cut-Off-Wert von 14 das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen Symptomatik in Bezug auf Angst oder Depressivität an (39, 40). Sofern ein Teilwert fehlte, galt der HADS-Gesamtwert als fehlend.</p> <p>Der Fragebogen war von den Patienten vor der Verabreichung der Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) auszufüllen. Die Erhebung der HADS erfolgte während der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 1</math> Tag). Während der OLTP erfolgte die Erhebung an Tag 281 und an Tag 337 (jeweils in einem Zeitfenster von <math>\pm 5</math> Tagen), nachdem die Patienten über ihre Lipidwerte informiert wurden.</p> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p><b>Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore</b></p> <p>Die absolute Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore gegenüber dem Wert zur Baseline ist deskriptiv für das Quality-of-life Analysis Set dargestellt. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde post-hoc mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p><b>Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid</b></p> <p>Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore zu beurteilen, wurde die im vorherigen Abschnitt beschriebene Analyseverfahren post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid angewendet.</p>

*Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab*

Um die Robustheit der klinisch relevanten Gruppenvergleiche für die Analyse der Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore zu beurteilen, wurde die im vorherigen Abschnitt beschriebene Analyseverfahren post-hoc auf die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab angewendet.

**Quellen:** Hedges, 1981 #166; Morris, 2008 #167; Goulet-Pelletier, 2018 #168}

*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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore 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
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Da der HADS-Fragebogen selbständig durch die Studienteilnehmer ausgefüllt wurde, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore****Quality-of-life Analysis Set**

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup> p-Wert</b>
<b>HADS-Gesamtscore zur Baseline</b>				
n	43	20	-	-
MW (SD)	7,4 (5,27)	10,7 (7,75)		
Median	6,0	9,0		
Min, Max	1; 25	1; 24		
<b>HADS-Gesamtscore zur Woche 24</b>				
n	43	20	-	-
MW (SD)	8,3 (5,81)	12,1 (10,06)		
Median	8,0	8,5		
Min, Max	1; 25	1; 36		
<b>Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore zu Woche 24</b>				
n	43	20	-0,5 (1,34) [-3,13; 2,13] 0,7234	-0,1 [-0,6; 0,4]
MW (SD)	0,9 (3,73)	1,4 (5,71)		
Median	0,0	0,5		
Min, Max	-6; 12	-10; 15		
a: Der p-Wert wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt.				
b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.				
Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.				

Die Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore zu Woche 24 relativ zur Baseline ist für das Quality-of-life Analysis Set in Tabelle 4-117 dargestellt. Ein hoher Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an.

Zur Baseline lag der mittlere HADS-Gesamtscore für die Evinacumab-Gruppe bei 7,4 (STD = 5,27; Median = 6,0) und für die Placebo-Gruppe bei 10,7 (STD = 7,75; Median = 9,0). Zum Ende der DBTP betrug der mittlere HADS-Gesamtscore für die Evinacumab-Gruppe 8,3 (STD = 5,81; Median = 8,0) und für die Placebo-Gruppe 12,1 (STD = 10,06; Median = 8,5). Das entspricht einer absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscore um 0,9 (STD = 3,73; Median = 0,0) in der Evinacumab-Gruppe und um 1,4 (STD = 5,71; Median = 0,5) in der Placebo-Gruppe.

Die mittlere Differenz der absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -0,5 (SD = 1,34; 95 %-KI [-3,13; 2,13]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,7234$ ).

Da die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore von unter 14 aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes zu Woche 24 nicht zu erwarten (39).

### Sensitivitätsanalysen

#### Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid

	<b>Evinacumab (N = 31)</b>	<b>Placebo (N = 16)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup> p-Wert</b>
<b>HADS-Gesamtscore zur Baseline</b>				
n	31	16	-	-
MW (SD)	8,6 (5,6)	11,6 (7,9)		
Median	8,0	11,0		
Min, Max	1; 25	1; 24		
<b>HADS-Gesamtscore zur Woche 24</b>				
n	31	16	-	-
MW (SD)	9,7 (5,8)	13,8 (10,5)		
Median	9,0	9,5		
Min, Max	1; 25	2; 36		
<b>Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore zu Woche 24</b>				
n	31	16	-1,1 (1,58) [-4,2; 2,0] 0,4936	-0,2 [-0,9; 0,4]
MW (SD)	1,1 (4,1)	2,2 (5,6)		
Median	1,0	0,5		
Min, Max	-6; 12	-5; 15		
<p>a: Der p-Wert wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore zu Woche 24 relativ zur Baseline unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid ist in Tabelle 4-118 dargestellt. Ein hoher Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an.

Zur Baseline lag der mittlere HADS-Gesamtscore für die Evinacumab-Gruppe bei 8,6 (STD = 5,6; Median = 8,0) und für die Placebo-Gruppe bei 11,6 (STD = 7,9; Median = 11,0). Zum Ende der DBTP betrug der mittlere HADS-Gesamtscore für die Evinacumab-Gruppe 9,7 (STD = 5,8; Median = 9,0) und für die Placebo-Gruppe 13,8 (STD = 10,5; Median = 9,5). Das entspricht einer absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscore um 1,1 (STD = 4,1; Median = 1,0) in der Evinacumab-Gruppe und um 2,2 (STD = 5,6; Median = 0,5) in der Placebo-Gruppe.

Die mittlere Differenz der absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -1,1 (SD = 1,58; 95 %-KI [-4,2; 2,0]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,4936$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid sind damit konsistent zu den Ergebnissen der Analysen des Quality-of-life Analysis Sets.

#### *Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab*

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

	<b>Evinacumab (N = 18)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>HADS-Gesamtscore zur Baseline</b>				
n	18	11	-	-
MW (SD)	7,8 (4,3)	9,6 (8,5)		
Median	8,0	7,0		
Min, Max	1; 14	1; 24		
<b>HADS-Gesamtscore zur Woche 24</b>				
n	18	11	-	-
MW (SD)	8,8 (4,6)	11,1 (10,1)		
Median	9,0	7,0		
Min, Max	1; 16	2; 36		



<b>Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore zu Woche 24</b>				
n	18	11		
MW (SD)	1,0 (3,6)	1,5 (5,8)	-0,5 (1,94)	-0,1
Median	1,0	0,0	[-4,31; 3,31]	[-0,9; 0,7]
Min, Max	-4; 12	-5; 15	0,8005	
<p>a: Der p-Wert wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Die Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore zu Woche 24 relativ zur Baseline unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab ist in Tabelle 4-119 dargestellt. Ein hoher Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an.

Zur Baseline lag der mittlere HADS-Gesamtscore für die Evinacumab-Gruppe bei 7,8 (STD = 4,3; Median = 8,0) und für die Placebo-Gruppe bei 9,6 (STD = 8,5; Median = 7,0). Zum Ende der DBTP betrug der mittlere HADS-Gesamtscore für die Evinacumab-Gruppe 8,8 (STD = 4,6; Median = 9,0) und für die Placebo-Gruppe 11,1 (STD = 10,1; Median = 7,0). Das entspricht einer absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscore um 1,0 (STD = 3,6; Median = 1,0) in der Evinacumab-Gruppe und um 1,5 (STD = 5,8; Median = 0,0) in der Placebo-Gruppe.

Die mittlere Differenz der absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -0,5 (SD = 1,94; 95 %-KI [-4,31; 3,31]). Hier zeigte sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein (p = 0,8005).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuco, Lomitapid und/oder Alirocumab sind damit konsistent zu den Ergebnissen der Analysen des Quality-of-life Analysis Sets.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ELIPSE-HoFH	<p><b>Datenerhebung</b></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, wenn der Patient nicht an der OLTP teilnahm, oder bis zum Tag vor dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation in der OLTP kontinuierlich über den Studienverlauf erfasst. Während der OLTP wurden UE vom Zeitpunkt der ersten Anwendung des Studienmedikaments in der OLTP bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments in der OLTP + 168 Tage dokumentiert. Für die Auswertung der Inzidenz der UE und SUE wurden alle Patienten des Double-Blind Safety Analysis Sets und des Open-Label Safety Analysis Sets während des entsprechenden Studienabschnitts verwendet. Die Ergebnisse werden nach Behandlungsgruppe (Evinacumab, Placebo) dargestellt.</p> <p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) Terminologie Version 22.0 in Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) und bevorzugten Term (<i>Preferred Term, PT</i>) sowie in <i>Lowest Level Term (LLT)</i> und <i>High Level Group Term (HLGT)</i> kodiert.</p> <p><b>Schweregrad der UE</b></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"> <li>• Mild: Jedes Ereignis, das eine minimale oder keine Behandlung erfordert und das den Patienten nicht funktionell in alltäglichen Aktivitäten behindert.</li> <li>• Moderat: Jedes Ereignis, das ein geringes Maß an Unannehmlichkeiten verursacht und ggf. Behandlung erfordert.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>SUE</b></p> <p>Ein SUE ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod,</li> </ul>

- 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.

Zu den im Protokoll definierten UE von besonderem Interesse gehörten anaphylaktische Reaktionen, allergische Reaktionen und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung oder die Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Beurteilung erfordern, Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase:  $\geq 3x$  ULN (wenn Baseline-Wert  $< ULN$ ) oder  $\geq 2x$  Baseline-Wert (wenn Baseline-Wert  $\geq ULN$ ), Schwangerschaft, symptomatische Überdosierung mit dem Studienmedikament, neurokognitive Ereignisse, neu aufgetretener Diabetes (NOD), Pankreatitis, neurologische Ereignisse, die zusätzliche Untersuchungen/Verfahren und/oder die Überweisung an einen Spezialisten erfordern, und Katarakte.

Außerdem wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Generelle allergische Ereignisse nach MedDRA SMQ,
- Infusionsreaktionen,
- Neu aufgetretener Diabetes definiert als:
  - Hämoglobin A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  oder Nüchtern glukose  $\geq 126$  mg/IL (7,0 mmol/l) an zwei Messwerten nach Behandlung oder
  - Während der Behandlung aufgetretenes UE des High-level Terms (HLT) Diabetes mellitus oder
  - Initiierung einer Begleitmedikation für Diabetes,
- Diabetische Komplikationen definiert als:
  - Während der Behandlung aufgetretenes UE des High Level Group Term (HLGT) „Diabetische Komplikationen“,
  - HLT „Diabetes mellitus“,
  - HLT „Kohlehydrattoleranzanalysen (einschl. Diabetes)“,
  - Ausschließlich PT „Glukose im Blut erniedrigt“ und „Hb<sub>A1C</sub> erniedrigt“,
  - Einschließlich PT „Hyperglykämie“, „Hyperglykämisches Koma“ und „Hyperglykämischer Anfall“ de HLT „Hyperglykämien ANE“ oder
  - Veränderungen der Dosierung der Diabetes-Medikation (insbesondere Dosiserhöhungen) oder Initiierung einer zusätzlichen Diabetes-Medikation
- Muskuläre Ereignisse anhand von während der Behandlung aufgetretenen UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Rhabdomyolyse/Myopathie (SMQ); Erhöhung des Kreatinkinase (CK)-Wertes ( $> 5$  und  $> 10x$  ULN),
- Überprüfung potenzieller hepatischer während der Behandlung aufgetretener UE durch eine SMQ; Bewertung von Fällen, die der Definition des Gesetzes von Hy entsprechen; Bewertung von potenziell klinisch auffälligen Werten in Bezug auf

hepatische Parameter,

- Mögliche Immunkomplexerkrankungen anhand der SMQ „Systemischer Lupus erythematodes“, „Vaskulitis“ und „Guillain-Barre-Syndrom“.

### ***Infusionsreaktionen***

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, wenn:

- es im Zusammenhang mit Symptomen stand,
- es weitere Untersuchungen, medizinische oder chirurgische Interventionen erforderte,
- es zu Dosierungsänderungen, Studienabbruch, signifikanter zusätzlicher medikamentöser Therapie oder anderer Therapie führte.

### ***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***

Das Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Evinacumab wurde mithilfe eines spezifischen Assays in einem Zentrallabor ermittelt. Alle Blutproben zur Bestimmung des Anti-Drug-Antikörperstatus wurden den Studienteilnehmern vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Die Probenentnahmen erfolgten während der DBTP zum Screening (Tag 1, in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag), sowie an den Tagen 29, 85 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 3$  Tagen) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 1$  Tag). Während der OLTP wurden die Proben an Tag 337 (jeweils in einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen) entnommen.

### ***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  $\geq 10$  % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei  $\geq 10$  Patienten insgesamt und bei  $\geq 1$  % der

<p>Patienten in mindestens einem Arm auftraten)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)</li> <li>• Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)</li> <li>• Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich <i>Standardised MedDRA Queries</i> (SMQ):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse</li> <li>○ Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen</li> <li>○ Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse / Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes</li> <li>○ Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen</li> </ul> </li> <li>• Auftreten von ADA</li> </ul> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p>Für das Auftreten von UE während der DBTP wurden Odds Ratios <i>post-hoc</i> auf Basis der Anzahl an UE im jeweiligen Studienarm berechnet. Im Fall, dass die Anzahl an UE in einem der Studienarme 0 beträgt, wurde eine Nullwert-Korrektur nach Sweeting für die Berechnung angewendet (103, 104). Der p-Wert für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde <i>post-hoc</i> mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt. Das Auftreten von UE während der OLTP wurde deskriptiv anhand der Gesamtzahlen an Patienten mit UE analysiert.</p>
--

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

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

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELIPSE-HoFH DBTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELIPSE-HoFH OLTP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. 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 der ITT-Population in den Analysen berücksichtigt wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

## Übersicht zu unerwünschten Ereignissen

### DBTP (Double-Blind Safety Analysis Set)

Tabelle 4-122: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Statistik	Evinacumab (N = 44) n (%)	Placebo (N = 21) n (%)	OR <sup>a</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>b</sup>
Mindestens 1 UE	29 (65,9 %)	17 (81,0 %)	0,45 [0,13; 1,6]	0,26
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	2 (4,5 %)	0	4,14 [0,1; 165,32]	1
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	0	0	-	1
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte	0	0	-	1
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	5 (11,4 %)	1 (4,8 %)	2,56 [0,28; 23,46]	0,65
Mindestens 1 mildes / moderates UE	27 (61,4 %)	17 (81,0 %)	0,37 [0,11; 1,3]	0,16
Mindestens 1 schweres UE	2 (4,5 %)	0	4,14 [0,1; 165,32]	1
Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLGK kodiert.				
Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet				

Statistik	Evinacumab (N = 44) n (%)	Placebo (N = 21) n (%)	OR <sup>a</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>b</sup>
haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.				
a: Odds Ratios wurden auf Basis der Anzahl an UE im jeweiligen Studienarm berechnet. Im Fall, dass die Anzahl an UE in einem der Studienarme 0 beträgt, wurde eine Nullwert-Korrektur nach Sweeting für die Berechnung angewendet.				
Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.				
b: Der p-Wert wurde anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt.				

In Tabelle 4-122 ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) während der DBTP dargestellt. Bei insgesamt 29/44 Patienten (65,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und 17/21 Patienten (81,0 %) in der Placebo-Gruppe trat mindestens ein UE auf (OR = 0,45; 95 %-KI [0,13; 1,6]). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden ( $p = 0,26$ ). Bei 2/44 Patienten (4,5 %) der Evinacumab-Gruppe trat jeweils ein schwerwiegendes UE auf. In der Placebo-Gruppe traten keine SUE auf (OR = 4,14; 95 %-KI [0,1; 165,32]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war auch hier nicht statistisch signifikant ( $p = 1$ ). Bei keinem Patienten führte ein UE zum Abbruch der Studie. Es traten keine Todesfälle auf.

Bei insgesamt 5/44 Patienten (11,4 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/21 Patient (4,8 %) in der Placebo-Gruppe trat ein UE auf, das vom Prüfarzt als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurde (OR = 2,56; 95 %-KI [0,28; 23,46]). Diesbezüglich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden ( $p = 0,65$ ).

Die meisten UE, welche während der DBTP auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der Evinacumab-Gruppe traten bei 27/44 Patienten (61,4 %) milde oder moderate UE auf. In der Placebo-Gruppe wurden bei 17/21 Patienten (81,0 %) milde oder moderate UE dokumentiert (OR = 0,37; 95 %-KI [0,11; 1,3]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,16$ ). Bei 2/44 Patienten aus der Evinacumab-Gruppe wurden schwere UE berichtet. In der Placebo-Gruppe traten bei keinem Patienten schwere UE auf (OR = 4,14; 95 %-KI [0,1; 165,32]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens schwerer UE war nicht statistisch signifikant ( $p = 1$ ).

**OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-123: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Statistik	DB Evinacumab (N = 44) n (%)	DB Placebo (N = 20) n (%)	Evinacumab (N = 64) n (%)
Mindestens 1 UE	35 (79,5 %)	12 (60,0 %)	47 (73,4 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	7 (15,9 %)	0	7 (10,9 %)
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte	0	0	0
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (6,8 %)	1 (5,0 %)	4 (6,3 %)
Mindestens 1 mildes / moderates UE	30 (68,2 %)	12 (60,0 %)	42 (65,7 %)
Mindestens 1 schweres UE	5 (11,4 %)	0	5 (7,8 %)
Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLGT kodiert. Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.			

In Tabelle 4-123 ist das Auftreten von UE während der OLTP dargestellt. Alle Patienten erhielten während dieser Phase der ELIPSE-HoFH-Studie Evinacumab, wurden aber anhand ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppen in der DBTP beschrieben. Bei insgesamt 35/44 Patienten (79,5 %) in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten (DB Evinacumab), und bei 12/20 Patienten (60,0 %), die in der DBTP zur Placebo-Gruppe gehörten (DB Placebo), trat mindestens ein UE auf.

Bei 7/44 Patienten (15,9 %) der DB Evinacumab-Gruppe trat ein schwerwiegendes UE auf. In der DB Placebo-Gruppe traten keine SUE auf. Die genauen Umstände des Auftretens dieser UE sind in der Beschreibung zu Tabelle 4-129 detailliert aufgeführt. Bei 1/44 Patienten (2,3 %) in der DB Evinacumab-Gruppe führte ein UE zum Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament. Hierbei handelte es sich um eine Schwangerschaft. Es traten keine Todesfälle auf.

Bei 3/44 Patienten (6,8 %) in der DB Evinacumab-Gruppe und bei 1/20 Patienten (5,0 %) in der DB Placebo-Gruppe trat ein UE auf, das vom Prüfarzt als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurde. Dazu zählten Infusionsreaktionen, Pruritus (Juckreiz) und leichte Muskelkrämpfe. Es wurden keine Änderungen in den



Studienbehandlungen vorgenommen, da alle Ereignisse als nicht schwerwiegend eingestuft und vollständig geheilt oder behoben werden konnten.

Die meisten UE, welche während der OLTP auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der DB Evinacumab-Gruppe traten bei 30/44 Patienten (68,2 %) milde oder moderate UE auf. In der DB Placebo-Gruppe wurden bei 12/20 Patienten (60,0 %) milde oder moderate UE dokumentiert. Bei 5/44 Patienten (11,4 %) aus der DB Evinacumab-Gruppe wurden schwere UE berichtet, welche gleichzeitig auch als schwerwiegend eigenstufte wurden. In der DB Placebo-Gruppe traten bei keinem Patienten schwere UE auf.

### Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten

#### DBTP (Double-Blind Safety Analysis Set)

Tabelle 4-124: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 44) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 21) n (%)</b>	<b>OR<sup>a</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Mindestens 1 UE	29 (65,9 %)	17 (81,0 %)	0,45 [0,13; 1,6]	0,26
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	12 (27,3 %)	6 (28,6 %)	0,94 [0,3; 2,98]	1
Nasopharyngitis	7 (15,9 %)	5 (23,8 %)	0,61 [0,17; 2,2]	0,5
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	9 (20,5 %)	3 (14,3 %)	1,54 [0,37; 6,41]	0,74
Grippeartige Erkrankung	5 (11,4 %)	0	9,44 [0,26; 340,06]	0,17
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	8 (18,2 %)	1 (4,8 %)	4,44 [0,52; 38,14]	0,25
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	7 (15,9 %)	5 (23,8 %)	0,61 [0,17; 2,2]	0,5
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	7 (15,9 %)	2 (9,5 %)	1,8 [0,34; 9,51]	0,71
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	5 (11,4 %)	5 (23,8 %)	0,41 [0,1; 1,61]	0,27
Kopfschmerzen	4 (9,1 %)	5 (23,8 %)	0,32 [0,08; 1,35]	0,13

	<b>Evinacumab (N = 44) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 21) n (%)</b>	<b>OR<sup>a</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
<b>Untersuchungen</b>	0	3 (14,3 %)	0,08 [0,01;1,21]	0,03
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLGK kodiert.</p> <p>Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>a: Odds Ratios wurden auf Basis der Anzahl an UE im jeweiligen Studienarm berechnet. Im Fall, dass die Anzahl an UE in einem der Studienarme 0 beträgt, wurde eine Nullwert-Korrektur nach Sweeting für die Berechnung angewendet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Der p-Wert wurde anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt.</p>				

In Tabelle 4-124 sind die unerwünschten Ereignisse (UE) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Insgesamt gab es bezüglich der Häufigkeit der UE nach SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Am häufigsten traten in beiden Behandlungsgruppen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Evinacumab-Gruppe: 12/44 Patienten, 27,3 %; Placebo-Gruppe: 6/21 Patienten, 28,6 %;  $p = 1$ ). Dabei wurde in beiden Behandlungsgruppen am häufigsten eine Nasopharyngitis berichtet (Evinacumab-Gruppe: 7/44 Patienten, 15,9 %; Placebo-Gruppe: 5/21 Patienten, 23,8 %;  $p = 0,5$ ).

Außerdem traten bei mind. 10 % in einem Behandlungsarm UE der folgenden SOC auf: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Störungen des Nervensystems und Untersuchungen. Dabei ergab sich bei der SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Evinacumab-Gruppe: 0/44 Patienten, 0 %; Placebo-Gruppe: 3/21 Patienten, 14,3 %; OR = 0,08; 95 %-KI [0,01; 1,21],  $p = 0,03$ ). Da das 95 %-KI der OR den Wert 1 einschließt, ist jedoch nicht von einem bedeutsamen Effekt auszugehen.

**OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-125: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>DB Evinacumab (N = 44) n (%)</b>	<b>DB Placebo (N = 20) n (%)</b>	<b>Evinacumab (N = 64) n (%)</b>
Mindestens 1 UE	35 (79,5 %)	12 (60,0 %)	47 (73,4 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	6 (13,6 %)	3 (15,0 %)	9 (14,1 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	15 (34,1 %)	3 (15,0 %)	18 (28,1 %)
Nasopharyngitis	5 (11,4 %)	1 (5,0 %)	6 (9,4 %)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	8 (18,2 %)	2 (10,0 %)	10 (15,6 %)
<b>Untersuchungen</b>	6 (13,6 %)	1 (5,0 %)	7 (10,9 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	6 (13,6 %)	0	6 (9,4 %)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	5 (11,4 %)	1 (5,0 %)	6 (9,4 %)
Kopfschmerz	5 (11,4 %)	1 (5,0 %)	6 (9,4 %)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	2 (10,0 %)	2 (3,1 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	0	2 (10,0 %)	2 (3,1 %)
Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLGK kodiert.			
Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.			

In Tabelle 4-125 sind die unerwünschten Ereignisse (UE) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die DBTP dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Wie auch in der DBTP, traten in der OLTP am häufigsten in beiden Behandlungsgruppen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (DB Evinacumab-Gruppe: 15/44 Patienten, 34,1 %; DB Placebo-Gruppe: 3/20 Patienten, 15,0 %), wobei hierbei keines der aufgetretenen UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Bei 8/44 Patienten (18,2 %) in der DB Evinacumab-Gruppe und bei 2/20 Patienten (10,0 %) in der DB Placebo-Gruppe traten UE der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Dabei wurde lediglich ein in der DB Evinacumab-Gruppe aufgetretenes

Ereignis als in Zusammenhang mit der Behandlung mit Evinacumab stehend eingeschätzt (Infusionsreaktion). Bei 6/44 Patienten (13,6 %) der DB Evinacumab-Gruppe und 3/20 Patienten (15,0 %) der DB Placebo-Gruppe kam es zu UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Außerdem traten bei mind. 10 % in einem Behandlungsarm UE der folgenden SOC auf: Untersuchungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

#### DBTP (Double-Blind Safety Analysis Set)

Tabelle 4-126: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Evinacumab (N = 44) n (%)	Placebo (N = 21) n (%)	OR <sup>a</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	7 (15,9 %)	2 (9,5 %)	1,8 [0,34; 9,51]	0,71
Arthralgie	1 (2,3 %)	0	-	-
Rückenschmerzen	1 (2,3 %)	0	-	-
Muskelkrämpfe	1 (2,3 %)	0	-	-
Muskelschwäche	1 (2,3 %)	0	-	-
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (2,3 %)	0	-	-
Myalgie zwischen den Rippen	1 (2,3 %)	0	-	-
Nackenschmerzen	1 (2,3 %)	0	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	1 (2,3 %)	0	-	-
Myalgie	0	2 (9,5 %)	-	-
<b>Erhöhte Kreatin-Kinase<sup>c</sup></b>	1 (2,3 %)	1 (5,0 %)	-	-
> 3 ULN und ≤ 5 ULN; ≤ 3 ULN zur Baseline	1 (2,3 %)	0	-	-
> 5 ULN und ≤ 10 ULN; ≤ 5 ULN zur Baseline	0	1 (5,0 %)	-	-
> 10 ULN; ≤ 10 ULN zur Baseline	0	1 (5,0 %)	-	-
<b>Allgemeines allergisches Ereignis</b>	4 (9,1 %)	3 (14,3 %)	0,6 [0,12; 2,96]	0,67

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Evinacumab (N = 44) n (%)	Placebo (N = 21) n (%)	OR <sup>a</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>b</sup>
Asthma	1 (2,3 %)	0	-	-
Ausschlag	1 (2,3 %)	0	-	-
Allergische Rhinitis	1 (2,3 %)	0	-	-
Urtikaria	1 (2,3 %)	0	-	-
Dermatitis	0	1 (4,8 %)	-	-
Ödem des Gesichts	0	1 (4,8 %)	-	-
Juckreiz	0	1 (4,8 %)	-	-
<b>Infusionsreaktion</b>	3 (6,8 %)	1 (4,8 %)	1,46 [0,14; 14,97]	1
Juckreiz an der Infusionsstelle	2 (4,5 %)	0	-	-
Fieber	1 (2,3 %)	0	-	-
Muskelschwäche	1 (2,3 %)	0	-	-
Vaskulärer Schmerz	1 (2,3 %)	0	-	-
Ödem des Gesichts	0	1 (4,8 %)	-	-
Hypoästhesie an der Infusionsstelle	0	1 (4,8 %)	-	-
<b>Diabetische Komplikationen</b>	1 (2,3 %)	1 (4,8 %)	0,47 [0,03; 7,82]	0,55
Diabetische Komplikation nach HLG, HLT und PT: Diabetes mellitus	1 (2,3 %)	0	-	-
Änderung der Dosierung oder Initiierung einer zusätzlichen Diabetes-Medikation	0	1 (4,8 %)	-	-
<b>Erkrankungen der Leber (SMQ)</b>	0	0	-	-
<b>Aspartataminotransferase erhöht</b>	0	2 (9,5 %)	-	-
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLG kodiert.</p> <p>Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>a: Odds Ratios wurden auf Basis der Anzahl an UE im jeweiligen Studienarm berechnet. Im Fall, dass die Anzahl an UE in einem der Studienarme 0 beträgt, wurde eine Nullwert-Korrektur nach Sweeting für die Berechnung angewendet.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Der p-Wert wurde anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt.</p> <p>c: Bezogen auf die Anzahl der Patienten, für welche für diesen Parameter Messdaten nach der Baseline vorlagen (Evinacumab-Gruppe: 44 Patienten, Placebo-Gruppe: 20 Patienten)</p>				

Die während der DBTP aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-126 dargestellt. Während der DBTP traten keine Schwangerschaft, symptomatische Überdosierung mit dem Studienmedikament, neurokognitive oder neurologische Ereignisse, Katarakte, Pankreatitis oder Immunkomplexerkrankungen auf.

#### *Muskuläre Ereignisse*

UE von besonderem Interesse, die sich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zuordnen lassen, wurden bei insgesamt 9/65 Patienten (13,8 %) gemeldet (7/44 Patienten (15,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und 2/21 Patienten (9,5 %) in der Placebo-Gruppe; OR = 1,8; 95 %-KI [0,34; 9,51];  $p = 0,71$ ). Berichtet wurden Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten sowie Myalgie. Abgesehen von Myalgie, welche bei 2/21 Patienten (9,5 %) in der Placebo-Gruppe vorkam, trat kein Ereignis bei mehr als einem Patienten in beiden Behandlungsgruppen auf. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und wurden entweder als mild oder moderat eingestuft. Abgesehen von einem Fall von Myalgie in der Placebo-Gruppe, bei dem der Ausgang unbekannt war, wurden alle aufgetretenen Ereignisse geheilt oder behoben.

Anomalien in den Laborwerten, die in die vordefinierten potenziell klinisch relevanten Werte für Kreatin-Kinase fielen, wurden bei 1/44 Patienten (2,3 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 2/20 Patienten (10,0 %) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die Patienten hatten schon zur Baseline einen erhöhten Kreatinkinase-Ausgangswert. Die Patienten waren asymptomatisch und die Erhöhungen der Werte wurden auf körperliche Anstrengung zurückgeführt. Die Werte der Patienten kehrten bei den folgenden Untersuchungen zu ihrem Ausgangswert zurück.

#### *Allgemeine allergische Ereignisse und anaphylaktische Reaktionen*

Insgesamt trat bei 7/65 Patienten (10,8 %) ein allgemeines allergisches Ereignis auf (4/44 Patienten (9,1 %) aus der Evinacumab-Gruppe; 3/21 Patienten (14,3 %) aus der Placebo-Gruppe; OR = 0,6, 95 %-KI [0,12; 2,96];  $p = 0,67$ ). Gemeldet wurden Asthma, Ausschlag, allergische Rhinitis, Urtikaria, Dermatitis, Ödem des Gesichts und Juckreiz. In allen Fällen betraf das jeweils einen einzelnen Patienten. Keines der Ereignisse war schwerwiegend, von schwerer Intensität oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Bei keinem Patienten trat eine anaphylaktische Reaktion auf.

#### *Infusionsreaktionen*

Bei insgesamt 4/65 Patienten (6,2 %) traten Infusionsreaktionen auf (3/44 Patienten (6,8 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/21 Patienten (4,8 %) in der Placebo-Gruppe; OR = 1,46; 95 %-KI [0,14; 14,97];  $p = 1$ ). Bei den Infusionsreaktionen in der Evinacumab-Gruppe handelte es sich bei 2/44 Patienten (4,5 %) um Juckreiz an der Infusionsstelle. Fieber, Muskelschwäche und vaskulärer Schmerz traten bei 1/44 Patienten (2,3 %) auf, wobei alle drei Ereignisse bei demselben Patienten beobachtet wurden. In der Placebo-Gruppe traten bei 1/21 Patienten (4,8 %) Ödeme im Gesicht und eine Hypästhesie an der Infusionsstelle auf. Die Behandlung

mit dem Studienmedikament wurde nur in einem Fall unterbrochen (Juckreiz an der Infusionsstelle), aber noch am selben Tag wieder aufgenommen. Alle Infusionsreaktionen waren nicht schwerwiegend und wurden entweder als mild oder moderat eingestuft. Keine der Infusionsreaktionen beeinträchtigte das Abschließen der Infusionsbehandlung und in allen Fällen wurde die volle Dosis der Studienbehandlung verabreicht.

#### *Neuaufreten von Diabetes und diabetische Komplikationen*

Bei einem Patienten der Evinacumab-Gruppe trat während der DBTP ein Diabetes neu auf. Obwohl der Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine Anamnese von Diabetes aufwies, betrug der Hb<sub>A1c</sub>-Wert bereits zur Baseline 6,5 %, was darauf hindeutet, dass der Patient schon vor Beginn der Studienbehandlung an Diabetes mellitus erkrankt war. Diabetische Komplikationen traten bei 1/44 Patienten (2,3 %) in der Evinacumab-Gruppe auf, in Form eines Anstiegs des Hb<sub>A1c</sub>-Wertes auf 7,3 % in Woche 12 von einem Ausgangswert von 6,7 %. Aus einer Mitteilung des Prüfarztes geht hervor, dass der Patient auf Metformin umgestellt wurde und der Hb<sub>A1c</sub>-Wert in Woche 24 auf 6,8 % zurückging. 1/21 Patient (4,8 %) in der Placebo-Gruppe wurde aufgrund einer Änderung der Dosierung seiner Diabetes-Medikamente (Erhöhung der Insulin glargin-Dosis um 2 IU) in der Kategorie der diabetischen Komplikationen gezählt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 0,47; 95 %-KI [0,03; 7,82]; p = 0,55).

#### *Leberfunktion*

Insgesamt wurden bei 5 Patienten aus beiden Behandlungsgruppen potenziell klinisch auffällige Leberwerte gemessen. Bei 2/21 Patienten der Placebo-Gruppe (9,5 %) trat ein UE des PT Aspartataminotransferase (AST) erhöht auf. Keiner der beiden Patienten zeigte im Zusammenhang mit diesem UE Symptome oder andere Krankheitszeichen. Bei einem dieser Patienten lag auch eine klinisch auffällige Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) vor. Einer dieser Patienten hatte außerdem einen auffälligen Bilirubin-Wert. Bei jeweils einem weiteren Patienten wurden ebenfalls klinisch auffällige Werte von ALT, AST bzw. Bilirubin festgestellt. Die beobachteten Erhöhungen der Leberfunktionswerte standen nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament und waren gingen in allen Fällen zurück in den Normbereich.

#### **OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-127: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse und bevorzugter Term	DB Evinacumab (N = 44) n (%)	DB Placebo (N = 20) n (%)	Evinacumab (N = 64) n (%)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	6 (13,6 %)	0	6 (9,4 %)
Rückenschmerzen	3 (6,8 %)	0	3 (4,7 %)
Muskelspasmen	2 (4,5 %)	0	2 (3,1 %)

Systemorganklasse und bevorzugter Term	DB Evinacumab (N = 44) n (%)	DB Placebo (N = 20) n (%)	Evinacumab (N = 64) n (%)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Nackenschmerzen	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Erhöhte Kreatin-Kinase</b>	2 (4,5 %)	0	2 (3,1 %)
> 3 ULN und ≤ 5 ULN; ≤ 3 ULN zur Baseline	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %) <sup>a</sup>
> 5 ULN und ≤ 10 ULN; ≤ 5 ULN zur Baseline	0	0	0
> 10 ULN; ≤ 10 ULN zur Baseline	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %) <sup>a</sup>
<b>Allgemeines allergisches Ereignis</b>	2 (4,5 %)	3 (15,0 %)	5 (7,8 %)
Asthma	0	1 (5,0 %)	1 (1,6 %)
Kontaktdermatitis	0	1 (5,0 %)	1 (1,6 %)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Allgemeiner Pruritis	0	1 (5,0 %)	1 (1,6 %)
Urtikaria (Nesselallergie)	0	1 (5,0 %)	1 (1,6 %)
<b>Infusionsreaktion</b>	2 (4,5 %)	1 (5,0 %)	3 (4,7 %)
Asthenie	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Allgemeiner Pruritis	0	1 (5,0 %)	1 (1,6 %)
<b>Erkrankungen der Leber (SMQ)</b>	0	0	0
<b>Alaninaminotransferase erhöht</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLGK kodiert.</p> <p>Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>a: Der Wert wurde insgesamt bei 63 Patienten erhoben.</p>			

Die während der OLTP aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-127 dargestellt. Auch während der OLTP traten keine symptomatische Überdosierung mit dem Studienmedikament, neurokognitive oder neurologische Ereignisse, Katarakte, Pankreatitis oder Immunkomplexerkrankungen auf. Außerdem gab es keine Fälle mit neu aufgetretenem Diabetes oder diabetischen



Komplikationen. Eine Patientin der DB Evinacumab-Gruppe brach die Studienbehandlung aufgrund einer Schwangerschaft ab, die im weiteren Verlauf ohne Komplikationen verlief.

#### *Muskuläre Ereignisse*

Während der OLTP traten bei 6/64 Patienten (9,4 %) UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Dabei wurden Rückenschmerzen und Muskelspasmen bei 3/64 Patienten (4,7 %) bzw. 2/64 Patienten (3,1 %) berichtet. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Nackenschmerzen traten lediglich bei jeweils 1/64 Patienten (1,6 %) auf. Alle muskulären Ereignisse waren mild oder moderat und keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Es gab keine Fälle mit Rhabdomyolyse/Myopathie (SMQ).

Anomalien in den Laborwerten, die in die vordefinierten potenziell klinisch auffälligen Werte für Kreatin-Kinase fielen, wurden bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der DB Evinacumab-Gruppe beobachtet. Ein Patient berichtete zum Zeitpunkt der erhöhten Kreatin-Kinase-Werte auch von milden Rückenschmerzen. Die Werte dieses Patienten gingen während der weiteren Studienbehandlung wieder in den Normalbereich zurück. Bei einem weiteren Patienten wurde erst zur letzten Visite der Studie ein erhöhter Kreatin-Kinase-Wert festgestellt. Am selben Tag waren auch die ALT- und AST-Werte des Patienten erhöht. Diese Erhöhungen waren auf ungewohnte anstrengende Bewegung zurückzuführen und standen in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

#### *Allergische Ereignisse und Infusionsreaktionen*

Insgesamt wurden bei 5/64 Patienten (7,8 %) allgemeine allergische Ereignisse gemeldet. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend oder schwer oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Bei jeweils einem Patienten traten infusionsbedingte Reaktionen (Juckreiz und Ausschlag am Bauch) sowie allgemeiner Pruritis auf. Diese Ereignisse wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend sowie als Infusionsreaktionen eingestuft. Ein Patient zeigte außerdem Infusionsreaktionen in Form von drei Ereignissen einer milden Asthenie, die jeweils in Zusammenhang mit der Studienbehandlung auftrat. Keines dieser Ereignisse führte zu einer Unterbrechung der Infusion.

Während der OLTP trat zudem bei 1/44 Patienten (2,3 %) der Evinacumab-Gruppe eine Arzneimittelüberempfindlichkeit auf, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stand und gleichzeitig als Infusionsreaktion eingestuft wurde. Die Infusion wurde unterbrochen, jedoch später wieder eingeleitet und noch am selben Tag abgeschlossen, sodass der Patient die vollständige Dosis des Studienmedikaments erhielt.

Bei allen weiteren allgemeinen allergischen Ereignissen (Asthma, Kontaktdermatitis, Urtikaria) bestand kein Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es gab keine Fälle mit anaphylaktischen Reaktionen.

#### *Leberfunktion*

In der OLTP wurden bei 3 Patienten potenziell klinisch auffällige ALT- und AST-Werte gemessen. Bei einem Patienten der DB Evinacumab-Gruppe war Alaninaminotransferase

erhöht (4x ULN). Der ALT-Wert dieses Patienten war bereits zur Baseline erhöht (1,3x ULN). Der Patient hatte keine Symptome oder andere Krankheitszeichen in Verbindung mit diesem UE und der ALT-Wert lag bei den nachfolgenden Labormessungen wieder im Normbereich. Bei einem weiteren Patienten wurden in Woche 48 erhöhte ALT- und AST-Werte festgestellt, die laut Prüfarzt jedoch auf ungewohnte anstrengende Bewegung zurückzuführen waren und nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Bei diesem Patienten war am selben Tag auch der Kreatin-Kinase-Wert erhöht (siehe oben). Auch bei einem weiteren Patienten wurde in Woche 48 ein erhöhter ALT-Wert (2,1x ULN) gemessen. Der ALT-Wert dieses Patienten war bereits zur Baseline erhöht (1,7x ULN). Da dieser erhöhte ALT-Wert erst zur letzten Studienvisite auftrat, liegen keine nachfolgenden Laborwerte von diesem Patienten vor.

Außerdem wurde bei jeweils einem Patienten eine Erhöhung des Bilirubin-Wertes bzw. der Alkalische Phosphatase festgestellt. In beiden Fällen hatten die Patienten keine Symptome. Die Erhöhungen waren vorübergehend und die Werte normalisierten sich im weiteren Verlauf der Studienbehandlung.

### Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

#### DBTP (Double-Blind Safety Analysis Set)

Tabelle 4-128: Auftreten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC und PT aus RCT (DBTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab</b> (N = 44) n (%)	<b>Placebo</b> (N = 21) n (%)	<b>OR<sup>a</sup></b> [95 % KI]	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Mindestens 1 schweres / schwerwiegendes UE	2 (4,5 %)	0	4,14 [0,1; 165,32]	1
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (2,3 %)	0	-	-
Urosepsis	1 (2,3 %)	0	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	1 (2,3 %)	0	-	-
Suizidversuch	1 (2,3 %)	0	-	-
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLGK kodiert.</p> <p>Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>a: Odds Ratios wurden auf Basis der Anzahl an UE im jeweiligen Studienarm berechnet. Im Fall, dass die Anzahl an UE in einem der Studienarme 0 beträgt, wurde eine Nullwert-Korrektur nach Sweeting für die Berechnung angewendet. Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>b: Der p-Wert wurde anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt.</p>				

In Tabelle 4-128 sind die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) dargestellt, die während der DBTP auftraten. Für 2/44 Patienten aus der Evinacumab-Gruppe (4,5 %) wurden SUE berichtet, was in der Placebo-Gruppe bei keinem Patienten der Fall war (OR = 4,14; 95 %-KI [0,1; 165,32]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant ( $p = 1$ ). Diese SUE waren identisch mit den UE, die in den höchsten Schweregrad (schwer) eingestuft wurden. Keines der schweren oder schwerwiegenden Ereignisse nach SOC und PT trat bei  $\geq 5$  % der Patienten in beiden Studienarmen auf.

Bei je 1/44 Patienten (2,3 %) der Evinacumab-Gruppe kam es zu einem Suizidversuch bzw. zu einer Urosepsis. Keines der Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Beide Ereignisse wurden als geheilt oder behoben gemeldet.

### ***OLTP (Open-Label Safety Analysis Set)***

Tabelle 4-129: Auftreten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC und PT aus RCT (OLTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>DB Evinacumab (N = 44) n (%)</b>	<b>DB Placebo (N = 20) n (%)</b>	<b>Evinacumab (N = 64) n (%)</b>
<b>Schwere UE</b>			
Mindestens 1 schweres UE	5 (11,4 %)	0	5 (7,8 %)
<b>Herzerkrankungen</b>	4 (9,1 %)	0	4 (6,3 %)
Akuter Myokardinfarkt	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Instabile Angina Pectoris	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Herzinsuffizienz kongestiv	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Koronare Herzkrankheit	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Nierenbeckenentzündung	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Komplikationen bei Herzeingriff	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Nephrokalzinose	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)

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

	<b>DB Evinacumab (N = 44) n (%)</b>	<b>DB Placebo (N = 20) n (%)</b>	<b>Evinacumab (N = 64) n (%)</b>
Aortenstenose	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Schwerwiegende UE</b>			
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	7 (15,9 %)	0	7 (10,9 %)
<b>Herzerkrankungen</b>	5 (11,4 %)	0	5 (7,8 %)
Akuter Myokardinfarkt	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Angina pectoris	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Instabile Angina pectoris	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Herzinsuffizienz kongestiv	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Koronare Herzkrankheit	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Pyelonephritis (Nierenbeckentzündung)	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	2 (4,5 %)	0	2 (3,1 %)
Komplikationen bei Herzeingriff	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Karotisstenose	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Nephrokalzinose	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Aortenstenose	1 (2,3 %)	0	1 (1,6 %)
Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 22.0) in SOC und PT sowie in LLT und HLTG kodiert.			
Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.			

In Tabelle 4-129 sind die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) dargestellt, die während der OLTP auftraten. Für 5/44 Patienten (7,8 %) aus der DB Evinacumab-Gruppe wurde mindestens ein schweres UE berichtet. Nach PT waren dies jeweils ein Patient mit instabiler Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz, Nierenbeckentzündung und Nephrokalzinose. Ein Patient litt unter Komplikationen bei

einem Herzeingriff, einer Aortenstenose und akutem Myokardinfarkt. Diese schweren UE wurden auch als schwerwiegend eingestuft.

Bei 7/44 Patienten (15,9 %) aus der DB Evinacumab-Gruppe wurde mindestens ein schwerwichtiges UE festgestellt. Dabei handelte es sich auf der PT-Ebene um die oben beschriebenen schweren UE (akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Nierenbeckenentzündung, Komplikationen bei einem Herzeingriff, Nephrokalzinose und Aortenstenose). Außerdem wurde bei jeweils einem Patienten ein SUE der PT Angina pectoris bzw. Karotisstenose dem Schweregrad moderat zugeordnet. Keines der schweren oder schwerwiegenden Ereignisse nach SOC und PT trat bei  $\geq 5$  % der Patienten in beiden Studienarmen auf.

Es wurden mit Ausnahme des Ereignisses Karotisstenose, für welches kein Ergebnis berichtet wurde, sämtliche schweren Ereignisse bzw. SUE als geheilt oder behoben gemeldet. Keines dieser Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung.

Dass es während der OLTP zu schwerwiegenden Ereignissen kam, welche primär der SOC Herzerkrankungen zuzuordnen sind, ist bei den Betroffenen zum einen durch deren Alter und der damit verbundenen langen Krankheitsgeschichte mit ggf. unzureichender lipidsenkender Therapie zu begründen. Zum anderen stellt auch das Vorliegen einer null/null-Mutation, welche zu einer besonders schweren und sehr schlecht behandelbaren Form der HoFH führt, einen für kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigenden Umstand dar. Diese beiden Faktoren führen im Verlauf des Lebens der betroffenen Patienten jeweils zu einer besonders hohen kumulativen LDL-C-Exposition, welche direkt mit dem kardiovaskulären Risiko eines Patienten korreliert (6, 41, 105, Ference, 2017 #21).

#### *Beschreibung der aufgetretenen schweren und schwerwiegenden UE*

Die bei einem Patienten aufgetretene Angina pectoris ist wahrscheinlich auf dessen Alter von 66 Jahren und der 16 Jahre langen Krankheitsgeschichte (HoFH-Diagnose 2002) zurückzuführen. Da der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose bereits 48 Jahre alt war, ist davon auszugehen, dass bis zu diesem Zeitpunkt eine für die Behandlung von HoFH-Patienten unzureichende lipidsenkende Therapie erfolgte. Zudem bestand eine stabile Angina pectoris bei diesem Patienten bereits seit 1988.

Die kongestive Herzinsuffizienz eines anderen Patienten ist vermutlich ebenfalls auf dessen Alter (66 Jahre) und die entsprechend lange Krankheitsgeschichte von 38 Jahren (HoFH-Diagnose 1980) zurückzuführen. Außerdem litt der Patient bereits vor Studienbeginn unter kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck (Diagnose 2001), stabiler Angina pectoris (Diagnose 2005) und einem Myokardinfarkt (Diagnose 2016). Zusätzlich lag bei diesem Patienten ein Typ 2 Diabetes vor.

Auch der Patient, bei dem eine instabile Angina pectoris beobachtet wurde, war mit einem Alter von 51 Jahren und einer Krankheitsgeschichte von 43 Jahren (HoFH-Diagnose 1975) bereits lange Zeit einem erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel und dem damit verbundenen

kardiovaskulären Risiko ausgesetzt, welches durch das Vorliegen eines null/null-Genotyps zusätzlich erhöht ist. Entsprechend traten bei diesem Patienten kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiale Revaskularisierung (Diagnose 2001), stabile Angina pectoris (Diagnose 2004) und auch instabile Angina pectoris (Diagnose 2017) bereits vor Studienbeginn auf.

Die Karotisstenose eines weiteren Patienten steht wahrscheinlich ebenfalls mit dessen Alter (68 Jahre, HoFH-Diagnose 2003) und dem vorliegenden null/null-Genotyp in Zusammenhang. Auch bei diesem Patienten traten kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiale Revaskularisierung (Diagnose 2006) und eine Karotis-Endarterektomie (Diagnose 2016) bereits vor Studienbeginn auf.

Die bei einem anderen Patienten beobachtete Aortenstenose, der akute Myokardinfarkt und die mit diesen Ereignissen in Verbindung stehende Komplikation bei einem Eingriff sind vermutlich ebenfalls auf die lange Krankheitsgeschichte des Patienten (Alter 52 Jahre, HoFH-Diagnose 1971) sowie das Vorliegen eines null/null-Genotyps zurückzuführen. Auch dieser Patient litt bereits vor Studienbeginn an kardiovaskulären Erkrankungen wie stabiler Angina pectoris (Diagnose 2007) und einem akuten Myokardinfarkt (Diagnose 2014).

Auch die beobachtete Verschlechterung einer koronaren Herzkrankheit eines weiteren Patienten steht wahrscheinlich ebenfalls mit dem Vorliegen eines null/null-Genotyps in Zusammenhang. Auch hier bestand die koronare Herzkrankheit bereits vor Studienbeginn (Diagnose 2013). Dieser Patient litt außerdem an einer Aortenstenose (Diagnose 1991).

Die bei einem Patienten aufgetretene Nephrokalzinose mit Pyelonephritis steht laut den behandelnden Prüfarzt weder in einem Zusammenhang mit einer Evinacumab-Behandlung noch mit der HoFH-Erkrankung.

Die genaue Betrachtung der Hintergründe der während der ELIPSE-HoFH OLTP aufgetretenen schweren bzw. schwerwiegenden UE legt nahe, dass diese zumeist kardiovaskulären Ereignisse mit der HoFH-Erkrankung selbst in Verbindung stehen. Durch die lange Krankheitsdauer, das Vorliegen eines null/null-Genotyps und die zum Teil stark limitierten Behandlungsmethoden waren die Betroffenen einer solch hohen kumulativen LDL-C-Last ausgesetzt, dass sich sehr häufig bereits vor Studienbeginn kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelt hatten. Dies verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem HoFH-bedingten stark erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel und dem Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten. Das Auftreten dieser Ereignisse während der OLTP hat somit keine Implikationen für die Sicherheit oder Wirksamkeit von Evinacumab.

## Immunogenität

### Gesamte Studiendauer (Anti-Evinacumab-Antibody Analysis Set)

Tabelle 4-130: Immunogenität durch Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern während RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab</b> (N = 44) n (%)	<b>Placebo</b> (N = 21) n (%)	<b>OR<sup>a</sup></b> [95 % KI]	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern	0	0	-	-

In Tabelle 4-130 ist die Anzahl an Patienten dargestellt, die ein positives Testergebnis für Anti-Drug-Antikörper (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) aufwiesen. Es wurde bis zum Ende der ELIPSE-HoFH Studie in beiden Behandlungsgruppen kein Auftreten von ADA beobachtet.

### Gesamtschau der Ergebnisse

In der DBTP der ELIPSE-HoFH-Studie war die Anzahl an Patienten mit UE zwischen der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, und der Evinacumab-Gruppe vergleichbar. Insgesamt wurden bei 29/44 Patienten (65,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 17/21 Patienten (81,0 %) in der Placebo-Gruppe UE gemeldet (OR = 0,45; 95 %-KI [0,13; 1,6]; p = 0,26). Die meisten UE während der ELIPSE-HoFH-Studie DBTP waren als mild oder moderat einzustufen (27/44 Patienten (61,4 %) der Evinacumab-Gruppe und 17/21 Patienten (81,0 %) der Placebo-Gruppe). Schwere UE traten lediglich bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei keinem der Patienten der Placebo-Gruppe auf (OR = 4,14; 95 %-KI [0,1; 165,32]; p = 1). Diese schweren UE waren identisch mit den bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der Evinacumab-Gruppe dokumentierten SUE. Keines dieser Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Beide SUE wurden zudem als geheilt oder behoben gemeldet. Außerdem traten während der DBTP nur bei wenigen Patienten UE auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (5/44 Patienten (11,4 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/21 Patienten (4,8 %) in der Placebo-Gruppe; OR = 2,56; 95 %-KI [0,28; 23,46]; p = 0,65). Bei keinem Patienten führte ein UE während der DBTP zum Abbruch der Studie.

Die Ergebnisse der OLTP bestätigen die Resultate der DBTP in Bezug auf die Sicherheit der Anwendung von Evinacumab. So trat bei insgesamt 35/44 Patienten (79,5 %) in der DB Evinacumab-Gruppe und 12/20 Patienten (60,0 %) in der DB Placebo-Gruppe mindestens ein UE auf. Auch hier war die Mehrheit der Ereignisse als mild oder moderat einzustufen (30/44 Patienten (68,2 %) in der DB Evinacumab-Gruppe und 12/20 Patienten (60,0 %) in der DB Placebo-Gruppe).

Schwere UE traten in der OLTP der ELIPSE-HoFH-Studie bei 5/44 Patienten (11,4 %) aus der DB Evinacumab-Gruppe und bei keinem Patienten aus der DB Placebo-Gruppe auf. Bei 7/44 Patienten (15,9 %) der DB Evinacumab-Gruppe trat ein schwerwiegendes UE auf. In der

DB Placebo-Gruppe traten keine SUE auf. Die Mehrheit dieser Ereignisse war der SOC Herzerkrankungen zuzuordnen. Dabei ist hervorzuheben, dass bei den betroffenen Patienten jeweils das Alter und die damit verbundene lange Krankheitsgeschichte mit ggf. unzureichender lipidsenkender Therapie, das Vorliegen einer null/null-Mutation und eine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen bereits vor Studienbeginn das Auftreten solcher UE während der ELIPSE-HoFH-Studie stark begünstigt haben. Die wirksame lipidsenkende Behandlung mit Evinacumab kam für diese Patienten entsprechend zu spät, um das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse abzumildern oder gar zu verhindern. Da keines der schweren oder schwerwiegenden Ereignisse als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert wurde, ist es als zudem Zufallsbefund zu erachten, dass diese UE sämtlich in der DB Evinacumab-Gruppe beobachtet wurden.

Bei 3/44 Patienten (6,8 %) in der DB Evinacumab-Gruppe und bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat während der OLTP ein UE auf, das vom Prüfarzt als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurde. Bei einer einzigen Patientin aus der DB Evinacumab-Gruppe kam es während der OLTP zu einem Studienabbruch aufgrund einer Schwangerschaft.

Es traten im Verlauf der gesamten Studie keine Todesfälle auf und keiner der in die ELIPSE-HoFH-Studie eingeschlossenen Patienten entwickelte über den Verlauf der Studie Anti-Drug-Antikörper gegen Evinacumab. Zusammenfassend zeigte sich somit, dass die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von UE führt als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab.

*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.*

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (ELIPSE-HoFH) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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.



#### 4.3.1.3.4 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.<sup>16</sup>

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 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*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.*

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

Tabelle 4-131: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>												
<b>LDL-C-Reduktion</b>												
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	● <sup>i</sup>	●	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>i</sup>	●
Absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Anteil an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 100 mg/dl	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 70 mg/dl	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
<b>Veränderung weiterer Blutlipide</b>												

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Prozentuale Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Absolute Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Absolute Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj
Prozentuale Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oj

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
<b>Veränderung der Apolipoproteine</b>												
Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<b>Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
<b>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</b>												
Veränderung im HADS-Gesamtscore	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○ <sup>j</sup>
<b>Sicherheit</b>												
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>												
Gesamtrate der UE	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpoint	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>e</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Gesamtrate der schwerwiegenden UE	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	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.	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.	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.	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.	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.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)</b>	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>UE von besonderem Interesse</b>	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Immunogenität</b>												
Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (ADA)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.												

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<p>a: &lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre                      b: Männlich vs. weiblich                      c: Weiß vs. Schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. nicht spezifiziert vs. Sonstige                      d: Hispanisch oder Latino vs. nicht hispanisch oder Latino vs. nicht spezifiziert                      e: Ja vs. nein                      f: Japan vs. Rest der Welt                      g: &lt; 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl                      h: Homozygot vs. Compound-heterozygot vs. Heterozygot vs. Sonstige                      i: Die Analyse wird im Dossier nicht dargestellt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen.                      j: Es wurde für diese Analyse kein Interaktionstest durchgeführt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen. Die Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen wurde stattdessen separat analysiert.</p>												



*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-132 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.*

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

Tabelle 4-132: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELIPSE-HoFH

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>												
<b>LDL-C-Reduktion</b>												
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d. <sup>i</sup>	0,3966	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	n.d. <sup>i</sup>	0,4132
Absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,1817	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Anteil an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,1513	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,8777	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 100 mg/dl	n.d.	0,3575	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 70 mg/dl	n.d.	0,8047	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>Veränderung weiterer Blutlipide</b>												

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Prozentuale Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,6742	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,2893	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	n.d.	0,6101	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	n.d.	0,2265	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels	n.d.	<b>&lt; 0,0001</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	n.d.	0,1035	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	n.d.	0,7466	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	n.d.	0,5170	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,7730	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	0,3467	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>Veränderung der Apolipoproteine</b>												
Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	0,9532	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	0,8107	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	n.d.	0,2672	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	n.d.	0,1159	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	n.d.	0,3725	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	n.d.	0,6234	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Prozentuale Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-	n.d.	0,8363	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>

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

Endpoint	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Verhältnisses												
Absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	n.d.	0,3711	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	0,6347	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese</b>												
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	1,0000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	0,8824	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</b>												
Veränderung im HADS-	n.d.	0,2843	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>

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

Endpoint	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Gesamtscore												
<b>Sicherheit</b>												
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>												
Gesamtrate der UE	n.d.	0,35	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Gesamtrate der schwerwiegenden UE	n.d.	n.d. <sup>k</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE	n.d.	n.d. <sup>k</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Gesamtrate der UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d. <sup>k</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Gesamtrate der UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	n.d.	0,23	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Gesamtrate der milden / moderaten UE	n.d.	0,42	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Gesamtrate der schweren UE	n.d.	n.d. <sup>k</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)</b>												
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	n.d.	0,61	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Nasopharyngitis	n.d.	0,83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Allgemeine Erkrankungen	n.d.	0,97	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>

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

Endpoint	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<i>und Beschwerden am Verabreichungsort</i>												
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	n.d.	0,56	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	n.d.	0,83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	n.d.	0,58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	n.d.	0,86	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Kopfschmerzen	n.d.	0,71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
<b>UE von besonderem Interesse</b>												
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.d.	0,58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Allgemeines allergisches Ereignis	n.d.	0,67	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Infusionsreaktion	n.d.	0,16	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Diabetische Komplikationen	n.d.	n.d. <sup>k</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>
Erhöhte Kreatinkinase	n.d.	n.d. <sup>k</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>j</sup>

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnie <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<b>Immunogenität</b>												
Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (ADA)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: &lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre                      b: Männlich vs. weiblich                      c: Weiß vs. Schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. nicht spezifiziert vs. Sonstige                      d: Hispanisch oder Latino vs. nicht hispanisch oder Latino vs. nicht spezifiziert                      e: Ja vs. nein                      f: Japan vs. Rest der Welt                      g: &lt; 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl                      h: Homozygot vs. Compound-heterozygot vs. Heterozygot vs. Sonstige                      i: Die Analyse war a priori geplant, jedoch wird sie im Dossier nicht dargestellt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen.                      j: Es wurde für diese Analyse kein Interaktionstest durchgeführt, da die Patientenzahlen nicht ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen. Die Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen wurde stattdessen separat analysiert.                      k: Es konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden, da in mindestens einer der resultierenden Subgruppen kein Patient eingeschlossen war.</p>												



*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.*

### **Subgruppenanalyse nach Geschlecht**

Für die DBTP der ELIPSE-HoFH-Studie war für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht a priori geplant. Für alle weiteren Endpunkte wurde die Subgruppenanalyse nach Geschlecht post-hoc durchgeführt. Dabei ergab sich lediglich für die prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels ein signifikanter Interaktionsterm (Tabelle 4-132), weshalb die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse im Folgenden dargestellt werden. Alle weiteren Subgruppenanalysen nach Geschlecht, für die kein signifikanter Interaktionsterm vorlag, sind im separaten Anhang 4-G aufgeführt.

### ***Veränderung weiterer Blutlipide – Prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels***

Für die post-hoc geplante Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels nach Geschlecht wurde zur Einschätzung der Homogenität der Behandlungseffekte zwischen den resultierenden Subgruppen (Männlich/Weiblich) ein Interaktions-p-Wert mithilfe des Z-Tests ermittelt, nachdem für jede Subgruppe die kombinierten Schätzer für den MW durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell der multipel imputierten Datensätze generiert wurden. Das robuste Regressionsmodell enthielt dabei die festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden anschließend mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – Prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels

	<b>Evinacumab (N = 43)</b>	<b>Placebo (N = 22)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Geschlecht: Männlich</b>				
<i>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	19	11		
MW (SD)	283,9 (122,1)	305,6 (126,5)		
Median	253,0	287,0	-	-
Min; Max	110,0; 652,0	174,0; 541,0		
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>b</sup>	-61,4 (5,0)	17,9 (6,3)	-79,3 (6,8) [-93,3; -65,3] < 0,0001	-2,1 [-3,2; -1,2]
<b>Geschlecht: Weiblich</b>				
<i>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	24	11		
MW (SD)	358,5 (197,5)	326,1 (176,9)		
Median	298,5	254	-	-
Min; Max	156,0; 971,0	130,0; 691,0		
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>b</sup>	-50,9 (5,3)	-15,7 (7,0)	-35,2 (7,3) [-50,2; -20,2] < 0,0001	-1,7 [-2,7; -0,9]
<b>p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht<sup>c</sup> &lt; 0,0001</b>				
a: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.				
Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.				
b: Kombinierte Schätzer für den MW wurden durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell der verschiedenen imputierten Datensätze generiert. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.				
c: Der p-Wert der Interaktion wurde anhand des Z-Tests ermittelt.				

Die Ergebnisse der für die DBTP der Studie ELIPSE-HoFH post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide – Prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels sind in Tabelle 4-133 dargestellt. Der Nüchtern-Triglycerid-Wert lag für die männlichen Studienteilnehmer zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe im Mittel bei 283,9 mg/dl (SD = 122,1; Median = 253,0)

und in der Placebo-Gruppe im Mittel bei 305,6 mg/dl (SD = 126,5; Median = 287,0). Die mittlere prozentuale Veränderung zu Woche 24 betrug für die männlichen Studienteilnehmer in der Evinacumab-Gruppe -61,4 % (SEM = 5,0) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung 17,9 % (SEM = 6,3) relativ zur Baseline. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug dabei -79,3 % (SEM = 6,8; 95 %-KI [-93,3; -65,3]). Es zeigte sich somit, dass die Behandlung mit Evinacumab bei männlichen Studienteilnehmern statistisch signifikant einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ).

Für die weiblichen Studienteilnehmerinnen betrug der Nüchtern-Triglycerid-Wert in der Evinacumab-Gruppe im Mittel 358,5 mg/dl (SD = 197,5; Median = 298,5) und in der Placebo-Gruppe im Mittel 326,1 mg/dl (SD = 176,9; Median = 254,0). Die mittlere prozentuale Veränderung zu Woche 24 betrug in der Evinacumab-Gruppe -50,9 % (SEM = 5,3) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung -15,7 % (SEM = 7,0) relativ zur Baseline. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsarmen lag bei -35,2 % (SEM = 7,3; 95 %-KI [-50,2; -20,2]). Auch hier zeigte sich somit, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ).

Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht erreichte nominelle Signifikanz ( $p < 0,0001$ ). Dabei ist zu beachten, dass sich bei beiden Geschlechtern gleichgerichtete Effekte zugunsten einer Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, zeigten. Bei der prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyceride existiert außerdem keine plausible medizinische Rationale für die Erklärung etwaiger Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Eine nominell statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht wurde zudem ausschließlich bei der prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyceride beobachtet, nicht jedoch bei anderen Endpunkten. Daher kann insgesamt keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht angenommen werden.

### **Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen**

HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp verfügen über einen nahezu funktionslosen LDL-R. Damit kommt es bei diesen Patienten zumeist zu einem besonders schweren Krankheitsverlauf und alle in Deutschland verfügbaren lipidsenkenden Pharmakotherapien, die bei der HoFH zur Anwendung kommen, bleiben bei HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp regelhaft wirkungslos (siehe 4.2 und Modul 3). Evinacumab kann dagegen auch bei diesen Patienten den LDL-C-Plasmaspiegel effektiv senken und deckt somit den in dieser Patientengruppe besonders hohen medizinischen Bedarf.

Aus diesem Grund werden im nachfolgenden Abschnitt die Ergebnisse der für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels a priori geplanten Subgruppenanalysen nach dem

Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen sowie die Ergebnisse der für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte post-hoc durchgeführten Analysen der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen dargestellt. Ein statistischer Interaktionstest wurde zwar für die a priori geplante Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels durchgeführt, die Darstellung der für die verbleibenden Wirksamkeitsendpunkte post-hoc durchgeführten Analysen beschränkt sich jedoch auf die Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen. Auf statistische Interaktionstests wurde hier aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einer null/null-Mutation in der Placebo-Gruppe und der damit verbundenen limitierten Aussagekraft von Interaktionstests verzichtet. Außerdem wurde für die Sicherheitsendpunkte auf eine gesonderte Analyse der Patienten mit null/null-Mutation gänzlich verzichtet, um das Sicherheitsprofil von Evinacumab vollumfänglich über alle mit Evinacumab behandelten Patienten hinweg darzustellen (siehe 4.3.1).

### **LDL-C-Reduktion**

#### *Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels*

Für die a priori geplante Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen wurden zur Einschätzung der Homogenität der Behandlungseffekte zwischen den resultierenden Subgruppen die festen kategorialen Effekte Interaktion Behandlung x Subgruppenmerkmal, Interaktion Subgruppenmerkmal x Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Subgruppenmerkmal x Messzeitpunkt sowie ein Subgruppenmerkmal-Term im primären MMRM ergänzt, welches zur Berechnung des LS-MW (inkl. 95 %-KI) verwendet wurde. Dabei wurde das Signifikanzniveau des Interaktionsterms Behandlung x Subgruppenmerkmal lediglich zu deskriptiven Zwecken dargestellt.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i>- oder <i>LDLRAP1</i>-Allelen</b>				
<b><i>LDL-C (mg/dl) zur Baseline</i></b>				
n	15	6		
MW (SD)	316,3 (159,16)	299,7 (167,82)		
Median	266,0	282,0	-	-
Min; Max	148,0; 662,0	140,0; 605,0		
<b><i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i></b>				

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-43,4 (8,0)	16,2 (12,4)	-59,6 (14,5) [-88,6; -30,5] 0,0001	-1,4 [-2,7; -0,5]
<b>Keine null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i>- oder <i>LDLRAP1</i>-Allelen</b>				
<b><i>LDL-C (mg/dl) zur Baseline</i></b>				
n	28	16		
MW (SD)	229,1 (174,21)	226,6 (148,78)	-	-
Median	179,0	187,0		
Min; Max	46,0; 907,0	39,0; 547,0		
<b><i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i></b>				
LS- MW <sup>a</sup> (SEM)	-49,1 (5,7)	-3,8 (7,7)	-45,3 (9,5) [-64,3; -26,2] < 0,0001	-
<b>p-Wert Interaktion Behandlung X Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i>- oder <i>LDLRAP1</i>-Allelen<sup>c</sup> = 0,4132</b>				
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Subgruppenfaktor, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt, Interaktion Subgruppenfaktor x Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung x Subgruppenfaktor x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt bestimmt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>c: Der p-Wert ist nicht für Multiplizität adjustiert und wird nur zu deskriptiven Zwecken dargestellt. Zudem ist die Aussagekraft des p-Wertes limitiert, da das Kriterium von 10 Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt ist.</p>				

Die Ergebnisse der für die DBTP der Studie ELIPSE-HoFH a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Vorliegen einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-134 dargestellt. Der LDL-C-Wert lag für Studienteilnehmer mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe im Mittel bei 316,3 mg/dl (SD = 159,16; Median = 266,0) und in der Placebo-Gruppe im Mittel bei 299,7 mg/dl (SD = 167,82; Median = 282,0). Die mittlere prozentuale Veränderung zu Woche 24 betrug in der Evinacumab-Gruppe -43,4 % (SEM = 8,0) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere Prozentuale Veränderung 16,2 % (SEM = 12,4) relativ zur Baseline. Damit zeigte sich auch bei Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -59,6 % (SEM = 14,5; 95 %-KI [-88,6; -30,5]) eine statistisch signifikant größere prozentuale Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal

toleriertere lipidsenkende Therapie erhielten ( $p = 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei  $-1,4$  (95 %-KI  $[-2,7; -0,5]$ ), was einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab entspricht. Somit kann auch bei Patienten mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, bei denen herkömmliche lipidsenkende Therapien regelhaft wirkungslos sind, durch eine Evinacumab-Behandlung eine effektive Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels erreicht werden.

Für Studienteilnehmer, bei denen keine null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen vorliegt, lag der LDL-C-Wert zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe im Mittel bei  $229,1$  mg/dl (SD =  $174,21$ ; Median =  $179,0$ ) und in der Placebo-Gruppe im Mittel bei  $226,6$  mg/dl (SD =  $148,78$ ; Median =  $187,0$ ). Die mittlere prozentuale Veränderung zu Woche 24 betrug in der Evinacumab-Gruppe  $-49,1$  % (SEM =  $5,7$ ) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere prozentuale Veränderung  $-3,8$  % (SEM =  $7,7$ ) relativ zur Baseline. Damit zeigte sich auch hier nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von  $-45,3$  % (SEM =  $9,5$ ; 95 %-KI  $[-64,3; -26,2]$ ) eine statistisch signifikant größere prozentuale Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ).

Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Vorliegen einer null/null-Mutation war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,4132$ ), was ebenfalls darauf hinweist, dass Evinacumab bei Patienten ohne null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen und bei Patienten mit einer null/null-Mutation gleichermaßen wirksam ist.

#### Absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als absolute Veränderung relativ zur Baseline

	Evinacumab (N = 15)	Placebo (N = 6)	Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' $g$ [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>null/null-Mutation in beiden <i>LDLR</i>- oder <i>LDLRAP1</i>-Allelen</b>				
<b>LDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	316,3 (159,16)	299,7 (167,82)		
Median	266,0	282,0		
Min; Max	148,0; 662,0	140,0; 605,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS- MW <sup>a</sup> (SEM)	-157,0 (24,5)	14,3 (38,9)	-171,3 (46,0) [-268,8; -73,8] < 0,0001	-1,4 [-2,7; -0,5]
a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktion Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt, sowie der				

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
kontinuierlichen festen Kovariate Baseline LDL-C (berechnet) und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt bestimmt.				
b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.				
Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an,				

Die Ergebnisse der für die DBTP der Studie ELIPSE-HoFH post-hoc durchgeführten Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen für den Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen als absolute Veränderung relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-135 dargestellt. Die mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 betrug für die Studienteilnehmer mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen in der Evinacumab-Gruppe -157,0 mg/dl (SD = 24,5) in Relation zur Baseline. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere absolute Veränderung 14,3 mg/dl (SD = 38,9) relativ zur Baseline. Damit zeigte sich auch bei Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -171,3 (SEM = 46,0; 95 %-KI [-268,8; -73,8]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Der Vergleich der mittleren absoluten Veränderung des LDL-C-Spiegels zwischen beiden Behandlungsgruppen ergab ein Hedges' g von -1,4 (95 %-KI [-2,7; -0,5]). Somit kann auch bei Patienten mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, bei denen herkömmliche lipidsenkende Therapien regelhaft wirkungslos sind, durch eine Evinacumab-Behandlung eine effektive Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels erreicht werden.

*Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels*

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	73,3	16,7	13,1 [1,1; 154,7] 0,0414
Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (berechnet) zur Woche 24 (%)	53,3	0,0	24,9 [0,5; 1194,3] 0,0456
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe von Rubin's Formulae anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt, welche mittels einer logistischen Regressionsmodell-Analyse von multipel imputierten Datensätzen mit anschließender Logarithmierung unter Berücksichtigung des festen kategorialen Effektes Behandlungsgruppe und der kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline LDL-C (berechnet) ermittelt wurden.</p> <p>Ein OR &gt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, die in Woche 24 relativ zur Baseline eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  aufwiesen, sind in Tabelle 4-136 dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 73,3 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 16,7 % der Patienten zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 30\%$  erreichten somit Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Senkung als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien erhielten (OR = 13,1; 95 %-KI [1,1; 154,7]; p = 0,0414).

Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 53,3 % und in der Placebo-Gruppe bei 0,0 %. Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10). Somit erreichten auch Patienten mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien erhielten (OR = 24,9; 95 %-KI [0,5; 1194,3], p = 0,0456).



*Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl*

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt LDL-C-Reduktion gemessen anhand des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl zur Woche 24

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil an Patienten mit < 100 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	26,7	0,0	8,9 [0,2; 436,8] 0,2807
Anteil an Patienten mit < 70 mg/dl LDL-C (berechnet) zur Woche 24 (%)	6,7	0,0	2,6 [0,0; 150,0] 1,0000

a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI) wurde auf Basis des Anteils an Patienten im jeweiligen Behandlungsarm mit Kontinuitätskorrektur proportional zur Größe des Behandlungsarms analysiert. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt.  
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die Anteile der Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, die in Woche 24 einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl aufwiesen, sind in Tabelle 4-137 dargestellt. In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 26,7 %, während das in der Placebo-Gruppe auf keinen Patienten zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 8,9; 95 %-KI [0,2; 436,8]). Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen größeren Variabilität war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (p = 0,2807).

Ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt. Erreicht ein Patient konstant vor einer LA-Behandlung einen LDL-C-Plasmaspiegel von < 100 mg/dl, kann die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (10, 19). Somit konnte in der Evinacumab-Gruppe auch bei Patienten mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen häufiger der LDL-C-Zielwert für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als bei Patienten der Placebo-Gruppe, die ausschließlich eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten.

Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl in Woche 24 lag bei Studienteilnehmern mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen in der Evinacumab-Gruppe bei 6,7 % und in der Placebo-Gruppe bei 0,0 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab-Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl numerisch häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die

ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 2,6; 95 %-KI [0,0; 150,0], p = 1,0000). Ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt. Erreicht ein Patient mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte konstant vor einer LA-Behandlung einen LDL-C-Plasmaspiegel von < 70 mg/dl, kann die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (10, 19). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass die LDL-C-Werte zur Baseline bei Patienten mit einer null/null-Mutation im Durchschnitt noch deutlich höher lagen als bei Patienten ohne null/null-Mutation (siehe Tabelle 4-36). Das Erreichen des LDL-C-Zielwertes von < 70 mg/dl unter Evinacumab-Behandlung bei Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen ist somit eindeutig als Behandlungserfolg zu werten.

### Veränderung weiterer Blutlipide

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline

	Evinacumab (N = 15)	Placebo (N = 6)	Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Lp(a)</b>				
<i>Lp(a) (nmol/l) zur Baseline</i>				
n	15	6		
MW (SD)	191,5 (75,5)	210,0 (102,7)	-	-
Median	190,0	193,5		
Min; Max	103,0; 365,0	117,0; 402,0		
<i>Absolute Veränderung zu Woche 24 (nmol/l)</i>				
Adjustierter MW <sup>c</sup> (SEM)	-9,9 (8,7)	-10,9 (12,7)	1,0 (13,1) [-27,1; 29,1] 0,9414	-0,1 [-1,1; 0,9]
<i>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</i>				
Adjustierter MW <sup>c</sup> (SEM)	4,6 (7,9)	-2,2 (11,6)	6,9 (11,9) [-18,7; 32,4] 0,5730	0,2 [-0,7; 1,3]
<b>Non-HDL-C</b>				
<i>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline</i>				
n	15	6		
MW (SD)	8,7 (4,1)	8,5 (4,6)	-	-
Median	7,5	7,8		

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

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
Min; Max	4,0; 17,6	4,5; 17,1		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-167,7 (24,2)	11,3 (38,4)	-178,9 (45,4) [-275,1; -82,7] < 0,0001	-1,5 [-2,8; -0,5]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-48,2 (6,8)	7,4 (10,8)	-55,6 (12,8) [-82,6; -28,5] 0,0005	-2,1 [-3,6; -1,1]
<b>Gesamtcholesterin</b>				
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	376,0 (167,3)	375,2 (174,2)		
Median	317,0	353,0	-	-
Min; Max	194,0; 738,0	211,0; 691,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-179,6 (24,2)	9,0 (38,3)	-188,6 (45,4) [-284,7; -92,5] 0,0007	-1,5 [-2,8; -0,5]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-45,5 (5,8)	4,4 (9,1)	-49,9 (10,8) [-72,8; -27,0] 0,0003	-2,2 [-3,7; -1,2]
<b>Nüchtern-Triglyceride</b>				
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	90,4 (58,7)	141,5 (89,6)		
Median	83,0	101,0	-	-
Min; Max	37,0; 262,0	47,0; 279,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-55,0 (6,2)	-5,7 (30,1)	-49,4 (28,1) [-173,0; 61,0] 0,1662	-0,2 [-1,2; 0,8]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
Adjustierter MW (SEM) <sup>c</sup>	-48,1 (6,8)	-19,6 (9,8)	-28,5 (10,7) [-51,4; -5,7] 0,0180	-1,3 [-2,5; -0,3]
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	41,7 (9,5)	47,2 (17,9)		
Median	40,0	40,0	-	-
Min; Max	24,0; 58,0	30; 72,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)<sup>d</sup></b>				
n	15	6		
MW (SD)	-11,3 (6,4)	-4,2 (3,1)	-7,1 (2,1) [-11,2; -3,0] 0,0031 <sup>e</sup>	-1,2 [-2,4; -0,2]
Median	-11,0	-4,5		
Min; Max	-27,0; -1,0	-8,0; 1,0		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24<sup>d</sup></b>				
n	15	6		
MW (SD)	-27 (12)	-9,2 (7,7)	-17,8 (4,4) [-26,4; -9,2] 0,0012 <sup>e</sup>	-1,5 [-2,9; -0,6]
Median	-30,0	-10,8		
Min; Max	-46,6; -1,9	-18,6; 2,9		
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktionen Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baselinewert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>c: Kombinierte Schätzer für den MW wurden generiert durch die Kombination der adjustierten MW und SEM aus dem robusten Regressionsmodell der verschieden imputierten Datensätze. Das robuste Regressionsmodell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Lipoprotein-Apherese, Region) sowie die kontinuierliche feste Kovariate Baseline-Wert. MW und SEM wurden mithilfe von Rubin's Formulae kombiniert.</p> <p>d: Ein Hedges' g &gt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>e: Der p-Wert wurde mittels zweiseitigem t-Test bestimmt.</p>				

Die Ergebnisse der für die DBTP der Studie ELIPSE-HoFH post-hoc durchgeführten Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen für den Endpunkt Veränderung weiterer Lipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-138 dargestellt.

### *Veränderung von Lp(a)*

Für Studienteilnehmer mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen lag in der Evinacumab-Gruppe der Lp(a)-Wert zur Baseline im Mittel bei 191,5 nmol/l (SD = 75,5; Median = 190,0) und in der Placebo-Gruppe betrug er im Mittel 210,0 nmol/l (SD = 102,7; Median = 193,5). In Woche 24 zeigte sich für Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen bei der absoluten und prozentualen Veränderung von Lp(a) im Einklang mit den Ergebnissen der gesamten ITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,5730$ ).

### *Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceriden*

In Bezug auf die prozentuale und absolute Reduktion von Non-HDL-C und Gesamtcholesterin zeigte sich für Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des jeweiligen Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p \leq 0,0007$ ). Die Hedges'  $g$ -Werte lagen dabei in einem Bereich von -2,2 (95 %-KI [-3,7; -1,2]) für die prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin-Wertes und -1,5 (95 %-KI [-2,8; -0,5]) für die absolute Veränderung des Non-HDL-C-Wertes.

In der Evinacumab-Gruppe ergab sich nach 24 Wochen zudem eine numerisch größere absolute Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes im Vergleich zur Baseline als bei einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p = 0,1662$ ) sowie eine statistisch signifikant größere prozentuale Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes im Vergleich zur Baseline als in der Placebo-Gruppe (Hedges'  $g = -1,3$  (95 %-KI [-2,5; -0,3]),  $p = 0,0180$ ). Die Ergebnisse dieser Analysen sind konsistent zu denen der gesamten ITT-Population. Evinacumab ist somit in Bezug auf die Reduktion der Plasmaspiegel von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceriden bei Patienten mit und ohne null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen gleichermaßen wirksam.

### *Veränderung von HDL-C*

Der berechnete mittlere HDL-C-Wert betrug für Studienteilnehmer mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe 41,7 mg/dl (SD = 9,5; Median = 40,0) und in der Placebo-Gruppe 47,2 mg/dl (SD = 17,9; Median = 40,0). Es zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe eine signifikant größere Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels als in der Placebo-Gruppe ( $p \leq 0,0031$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei für die absolute Veränderung des HDL-C-Wertes -1,2 (95 %-KI [-2,4; -0,2]) und für die prozentuale Veränderung -1,5 (95 %-KI [-2,9; -0,6]).

Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Vielmehr sind reduzierte Spiegel von LDL-C, HDL-C und TG ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität (32). Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als belegt, sodass nicht von einem nachteiligen Effekt von Evinacumab durch die Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels ausgegangen werden kann (33, 34). Dies gilt auch für HoFH-Patienten mit null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen.

**Veränderung der Apolipoproteine**

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Apo-B</b>				
<b>Apo-B (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	191,5 (75,5)	210 (102,7)		
Median	190,0	193,5	-	-
Min; Max	103,0; 365,0	117,0; 402,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-83,0 (13,5)	0,8 (21,4)	-83,8 (25,3) [-137,5; -30,1] < 0,0001	-1,3 [-2,6; -0,4]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-41,1 (6,1)	-2,1 (9,7)	-39,0 (11,5) [-63,3; -14,7] < 0,0001	-1,7 [-3,0; -0,7]
<b>Apo-CIII</b>				
<b>Apo-CIII (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	7,9 (3,7)	10,4 (4,3)		
Median	7,9	10,9	-	-
Min; Max	3,2; 15,3	4,7; 16,6		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-6,9 (0,4)	-0,2 (0,7)	-6,6 (0,8) [-8,4; -4,9] < 0,0001	-1,8 [-3,3; -0,7]
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
LS-MW <sup>a</sup> (SEM)	-83,3 (3,6)	-9,1 (5,8)	-74,1 (6,9) [-88,8; -59,4] < 0,0001	-5,7 [-9,0; -4,0]
<b>Apo-A1</b>				
<b>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline</b>				
n	15	6		
MW (SD)	120,9 (19,8)	138,5 (39,6)		

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
Median	117,0	124,5		
Min; Max	96,0; 152,0	106,0; 208,0		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24 (mg/dl)</b>				
n	15	6	-19,5 (7,9) [-35,0; -4,0] 0,0336 <sup>c</sup>	-1,1 [-2,3; -0,2]
MW (SD)	-35,5 (16,8)	-16,0 (16,1)		
Median	-30,0	-15,5		
Min; Max	-66,0; -7,0	-33,0; 8,0		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
n	15	6	-18,3 (5,8) [-29,7; -6,9] 0,0120 <sup>c</sup>	-1,5 [-2,8; -0,5]
MW (SD)	-29,4 (11,5)	-11,1 (12,2)		
Median	-29,7	-12,5		
Min; Max	-43,4; -4,9	-28,7; 7,5		
<b>Verhältnis Apo-B/Apo-A1</b>				
<b>Verhältnis Apo-B/Apo-A1 zur Baseline</b>				
n	15	6	-	-
MW (SD)	1,6 (0,5)	1,7 (1,1)		
Median	1,4	1,1		
Min; Max	0,9; 2,4	1,0; 3,7		
<b>Absolute Veränderung zu Woche 24</b>				
n	15	6	-0,5 (0,2) [-0,9; -0,1] 0,1088 <sup>c</sup>	-0,8 [-2,0; 0,1]
MW (SD)	-0,3 (0,5)	0,2 (0,6)		
Median	-0,4	0,2		
Min; Max	-0,8; 0,6	-0,8; 0,9		
<b>Prozentuale Veränderung zu Woche 24</b>				
n	15	6	-28,4 (14,2) [-56,2; -0,6] 0,0729 <sup>c</sup>	-0,9 [-2,0; 0,1]
MW (SD)	-16,0 (32,4)	12,4 (28,3)		
Median	-23,6	17,4		
Min; Max	-72,0; 45,2	-39,2; 43,1		
<p>a: Der LS-MW (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Effekte Behandlungsgruppe, Lipoprotein-Apherese, Region, Messzeitpunkt, Interaktion Behandlung x Messzeitpunkt, Interaktionen Stratifizierungsfaktoren x Messzeitpunkt sowie der Kovariate Baselinewert und Interaktion Baselinewert x Messzeitpunkt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen t-Tests ermittelt.</p>				

Die Ergebnisse der für die DBTP der Studie ELIPSE-HoFH post-hoc durchgeführten Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-139 dargestellt.

In Bezug auf die prozentuale und absolute Reduktion von Apo-B, Apo-CIII und Apo-A1 zeigte sich für Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline in der Evinacumab-Gruppe konsistent eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des jeweiligen Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p \leq 0,0336$ ). Die Hedges' g-Werte lagen dabei in einem Bereich von -5,7 (95 %-KI [-9,0; -4,0]) für die prozentuale Veränderung von Apo-CIII bis -1,1 (95 %-KI [-2,3; -0,2]) für die absolute Veränderung von Apo-A1.

Bei der absoluten und prozentualen Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zeigte sich für diese Patientengruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,0729$ ). Die Ergebnisse im Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine sind für Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen somit vollständig konsistent mit denen der gesamten ITT-Population. Evinacumab senkt demnach die Plasmaspiegel von Apo-B, Apo-CIII und Apo-A1 gleichermaßen effektiv bei Patienten mit und ohne null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen.

#### ***Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen***

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	53,3	100,0	0,1 [0,0; 2,5] 0,0609
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI) wurde auf Basis des Anteils an Patienten im jeweiligen Behandlungsarm mit Kontinuitätskorrektur proportional zur Größe des Behandlungsarms analysiert. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt.</p> <p>Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			



Die Anteile der Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, welche zur Woche 24 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind in Tabelle 4-140 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 53,3 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100,0 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen auch Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, mit einem statistischen Trend seltener die EU--Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten (OR = 0,1; 95 %-KI [0,0; 2,5]; p = 0,0609).

***Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen***

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	80,0	100,0	0,2 [0,0; 7,9] 0,5263
<p>a: Die Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI) wurde auf Basis des Anteils an Patienten im jeweiligen Behandlungsarm mit Kontinuitätskorrektur proportional zur Größe des Behandlungsarms analysiert. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt. Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>			

Die Anteile der Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, welche zur Woche 24 die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind in Tabelle 4-141 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 80,0 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100,0 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Somit erfüllten unter Evinacumab-Behandlung numerisch weniger Patienten mit einer null/null-Mutation die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein (OR = 0,2; 95 %-KI [0,0; 7,9]; p = 0,5263).

**Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen**

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%)	93,3	100	0,39 [0,0; 22,8] 1,0000
a: Die OR-Analyse basierte auf Rohdaten, wobei die Kontinuitätskorrektur proportional zum Stichprobenumfang des Arms erfolgte. Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test ermittelt. Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.			

Die Anteile der Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen, welche zur Woche 24 die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind in Tabelle 4-142 dargestellt. Zum Ende der DBTP erfüllten 93,3 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese bzw. erreichten die LDL-C-Zielwerte nicht. Damit erfüllten in der Evinacumab-Gruppe numerisch weniger Patienten mit einer null/null-Mutation die Kriterien EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein (OR = 0,39; 95 %-KI [0,0; 22,8]; p = 1,0000). Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen in der Regel äußerst hohe LDL-C-Werte aufweisen, sodass das Erreichen der LDL-C-Zielwerte in jedem Fall als großer Behandlungserfolg zu werten ist.

**Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore**

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Analyse der Patientengruppe mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen; Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore

	<b>Evinacumab (N = 15)</b>	<b>Placebo (N = 6)</b>	<b>Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (SEM) [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Hedges' g [95 %-KI]<sup>b</sup> p-Wert</b>
<b>HADS-Gesamtscore zur Baseline<sup>c</sup></b>				
n	15	6	-	-
MW (SD)	7,7 (4,1)	12,8 (10,8)		
Median	8,0	12,0		
Min, Max	1,0; 14,0	3,0; 24,0		
<b>HADS-Gesamtscore zur Woche 24<sup>c</sup></b>				
n	15	6	-	-
MW (SD)	8,1 (5,3)	14,3 (11,9)		
Median	7,0	13,0		
Min, Max	1,0; 16,0	1,0; 33,0		
<b>Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore zu Woche 24<sup>c</sup></b>				
n	15	6	-1,2 (2,6) [-6,3; 3,9] 0,6586	-0,2 [-1,3; 0,7]
MW (SD)	0,3 (4,2)	1,5 (5,8)		
Median	-1,0	-0,5		
Min, Max	-4,0; 12,0	-5,0; 10,0		
<p>a: Der p-Wert wurde post-hoc anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt.</p> <p>b: Hedges' g (inkl. 95 %-KI) wurde mithilfe der originalen Hedges' Methode mit einer Approximation für einen Korrekturfaktor J bestimmt.</p> <p>Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>c: Die HADS besteht aus 14 Items, wovon sich 7 Fragen auf Angst und 7 Fragen auf Depression beziehen. Jeder Patient kann pro Subskala (Angst und Depression) einen Wert zwischen 0 und 21 erreichen. Die Summenwerte für Angst und Depression können anhand von Cut-Off-Werten bewertet werden. Werte von 8 oder mehr auf der HADS-Angst- oder Depressionsskala gelten als Anzeichen für eine Angststörung bzw. eine Depression. Der HADS-Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der beiden Subskalen-Werte und kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung eingesetzt werden. Hierbei zeigt ein Cut-Off-Wert von 14 das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen Symptomatik in Bezug auf Angst oder Depressivität an. Ein höherer Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an (39, 40).</p>				

Die Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore zu Woche 24 relativ zur Baseline ist für Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen in Tabelle 4-143 dargestellt. Ein hoher Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an.

Die mittlere Differenz der absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores für Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -1,2 (SEM = 2,6; 95 %-KI [-6,3; 3,9]), womit wie auch in der ITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,6586$ ). Da auch die Patienten mit einer null/null-Mutation in beiden *LDLR*- oder *LDLRAP1*-Allelen in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore von unter 14 aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes zu Woche 24 nicht zu erwarten (39, 40).

#### 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).*

#### Zu bewertendes Arzneimittel Evinacumab

- ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629 (9, 45, 90, 91, 94, 95)

#### 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

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4-144: 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 4-145: 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 4-146: 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 4-147: 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 4-148: 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 4.3.1.3.4.**

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

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Da bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung der Studientypen vorgenommen wurde, können nicht randomisierte

vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel jedoch im Rahmen der in Anhang 4-B1 dargestellten Suche identifiziert werden.

**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 4-149: 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 4-150: 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 4-151: 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 4-152: 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 4.3.1.3.4.*

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 4-153: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) <sup>a</sup>	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	<b>New Evinacumab (NE)</b> Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie  <b>Continue Evinacumab (CE)</b> Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie
ECO HoFH-2022-01 NCT05611528	nein	ja	laufend	Bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Evinacumab in Kanada oder maximal 24 Monate	Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen)
1331-Kin NCT04722068	nein	ja	abgeschlossen	Abschluss der Studie nach	Freiwillige mit bekannter HoFH und Teilnahme an

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) <sup>a</sup>	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				durchschnittlich 8 Wochen	der klinischen Studie R1500-CL- 1331 <b>Kinetischer Test:</b> Die Probanden werden an zwei 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- jRCT205122018 4 (106)	nein	ja	laufend	Start: 03. März 2023	Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen)
R1500-CL- 17000 NCT04233918	nein	ja	abgeschlossen	<b>Teil A:</b> 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  <b>Teil B:</b> Run-in: bis zu 8 Wochen Screening: 1 - 2 Wochen Offene Behandlung: 24 Wochen	<b>Teil A:</b> (n = 6): Evinacumab (15 mg/kg, Einzeldosis) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie  <b>Teil B:</b> (n = 14): Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie  <b>Teil C:</b> (n = 20): Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein) <sup>a</sup>	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Follow up: 20 Wochen für Patienten, die nicht in den Studienteil C eintraten  <b>Teil C:</b> Verlängerungs- phase 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	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 4-153 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 4-153 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-154: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT05611528 (107, 108)	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 (109, 110)	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 (111-114)	A2: Prüfintervention: 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 (106)	A1: Patientenpopulation: In die Studie wurden nur japanische HoFH-Patienten eingeschlossen, sodass keine ausreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist.
NCT04233918 (115, 116)	A1: Patientenpopulation: In der Studie wurden nur Patienten mit HoFH ab einem Alter von 5 bis 11 Jahren mit der Prüfintervention behandelt.



#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

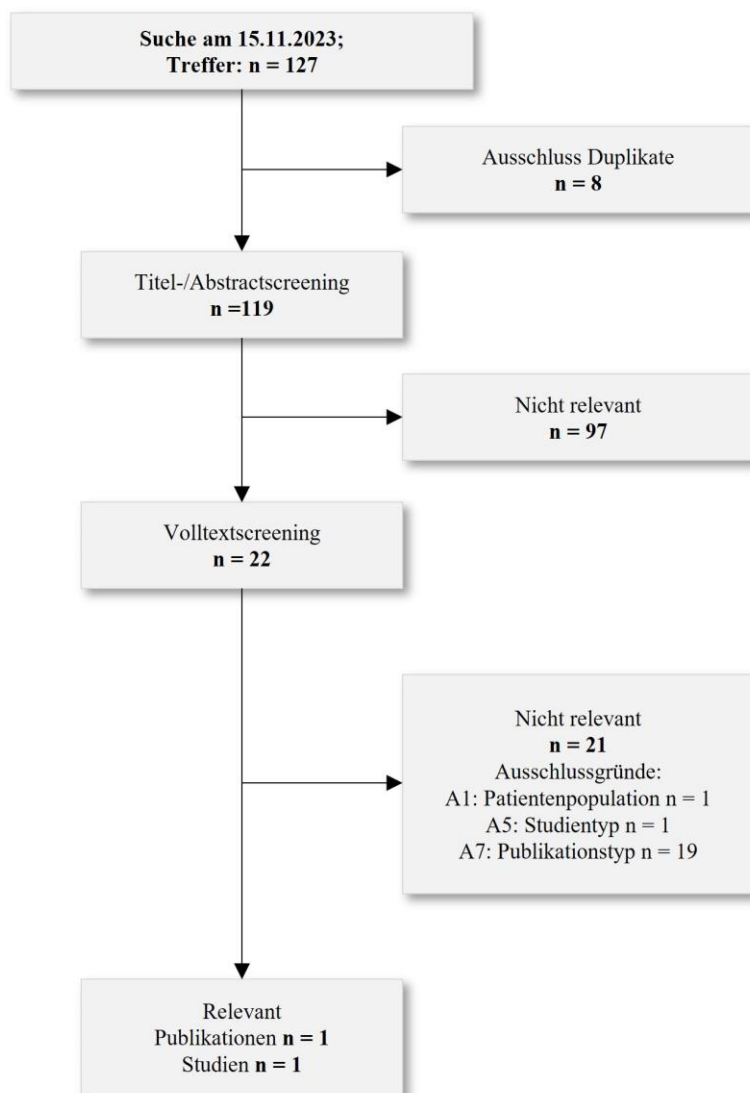


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 97 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 entsprach eine der im Volltext gesichteten Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 21 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 Publikation (117), die sich auf die klinische Studie R1500-CL-1719 bezieht (Abbildung 4-2).

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-155: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
R1500-CL-1719 NCT03409744	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT03409744 (118) <b>EU Clinical Trials:</b> 2017-003170-13 (119) <b>WHO ICTRP:</b> NCT03409744 (120) 2017-003170-13 (121-124)	ja	ja	abgeschlossen
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 4-155 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 4-156: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken 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 4-157: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
R1500-CL-1719 NCT03409744	ja	ja	nein	ja (56, 125)	ja (118) (119) (120) (121-124)	ja (117)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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 4-158: 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-1719	Offene Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab, Phase 3	Jugendliche und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	<p><b>New Evinacumab (NE)</b> (n = 46): Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie</p> <p><b>Continue Evinacumab (CE)</b> (n = 70): Evinacumab (15 mg/kg, alle 4 Wochen) plus maximal tolerierte lipidsenkende Therapie</p>	<p>Run-in: 10 Wochen Screening: 2 Wochen Offene Behandlungsphase 24 Wochen Nachbeobachtung</p> <p>1. Datenschnitt: 25.04.2022 (Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 22.05.2023</p>	<p>Europa (Österreich, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Ukraine, Tschechische Republik) Asien (Japan) Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) Afrika (Südafrika) Australien 3/2018 – 4/2023</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Das Auftreten und der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen und weiterer Sicherheitsvariablen während des offenen Behandlungszeitraums mit Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Wirkung von Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W anhand der Lipidparameter LDL-C, Apo-B, Gesamtcholesterin (TC) und Nüchtern-Triglyzeride (TG) bei</li> </ul>

	Patienten mit HoFH
	- Bewertung der Wirkung von Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W anhand der Lipidparameter LDL-C, Apo-B, Gesamtcholesterin (TC) und Nüchtern-Triglyzeride (TG) bei jugendlichen Patienten mit HoFH
	- Bewertung der Immunogenität gegenüber Evinacumab

Tabelle 4-159: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	New Evinacumab	Continue Evinacumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
R1500-CL-1719	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie plus konzentrierte Evinacumab-Lösung (150 mg/ml in sterilem Wasser), verdünnt in 250 ml 0,9 % NaCl-Lösung, verabreicht als intravenöse Infusion über 1 h, körperlsgewichtsabhängige Dosierung (15 mg/kg), alle 4 Wochen	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie plus konzentrierte Evinacumab-Lösung (150 mg/ml in sterilem Wasser), verdünnt in 250 ml 0,9 % NaCl-Lösung, verabreicht als intravenöse Infusion über 1 h, körperlsgewichtsabhängige Dosierung (15 mg/kg), alle 4 Wochen	<p><b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie:</b> Alle Studienteilnehmer waren eingestellt auf eine maximal tolerierte Statin-, Ezetimib- und/oder PCSK9-Inhibitor-Therapie, es sei denn der Patient hatte eine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, geringem oder keinem Ansprechen auf die Therapie oder es gab andere dokumentierte Gründe. Die lipidmodifizierende Behandlung der Studienteilnehmer konnte auch andere lipidsenkende Therapien (im Folgenden weiter spezifiziert) inkl. LA beinhalten. Die medikamentöse Begleitbehandlung und die Frequenz der LA-Behandlungen der Patienten war über den gesamten Studienzeitraum vom Screening bis zum Studienende stabil zu halten (sofern umsetzbar).</p> <p><b>Vor- und Hintergrundbehandlung:</b> Patienten, die eine Lipoprotein-Apherese-Behandlung erhielten, mussten mindestens 3 Monate vor dem Screening mit der Behandlung begonnen haben und für mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn eine stabile Behandlung erhalten haben. Patienten mit einer LA-Behandlung, die dies nicht erfüllten, mussten vor Studienbeginn an einer 10-wöchigen Run-in-Phase teilnehmen. Patienten, die eine lipidmodifizierende Behandlung erhielten, die nicht mindestens 4 Wochen (6 Wochen bei Fibraten, 8 Wochen für PCSK9-Inhibitoren) vor dem Screening stabil war, mussten vor Studienbeginn an einer Run-in-Phase teilnehmen. Die weitere lipidmodifizierende Behandlung (z.B. Lomitapid, LA) konnte nach Woche 24 auf Basis des LDL-C-Wertes, der kardiovaskulären Risikowerte und der Einschätzung des Prüfarztes angepasst werden. Patienten, die zuvor mit Alirocumab 150 mg SC Q2W behandelt wurden, konnten Alirocumab als Teil der Begleitbehandlung erhalten. Je nach Präferenz des Patienten und der Einschätzung des Prüfarztes konnten die Patienten die Behandlung mit Alirocumab fortsetzen, vor Studienbeginn absetzen oder vor Studienbeginn auf einen anderen verfügbaren PCSK9-Inhibitor umgestellt werden.</p> <p><b>Zulässige Begleitbehandlung:</b> Die Einnahme aller Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie die Serumlipide verändern, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Statine, Ezetimib, Fibrate, Niacin, Gallensäureharze, rot fermentiertem Reis, Lomitapid, Mipomersen und PCSK9-Inhibitoren</p>

war zulässig, solange die Therapie vor dem Screening begonnen hatte und seit mindestens 4 Wochen stabil war (6 Wochen für Fibrate, 8 Wochen für PCSK9-Inhibitoren, 12 Wochen für Lomitapid, 6 Monate für Mipomersen).

Die Studienteilnehmer aus vorherigen Studien mit Evinacumab sollten für die Dauer der Studie ab dem Screening bis zum Ende der Studie ihre medikamentöse Begleittherapie fortsetzen. Ebenso sollte die Frequenz der LA-Behandlungen bei Patienten, die eine solche Behandlung erhielten, über den gesamten Studienzeitraum stabil gehalten werden.

Die Einnahme von Lomitapid war zulässig, solange die Behandlung in der maximal verträglichen Dosis über einen Zeitraum von 12 Wochen vor der Erstuntersuchung stabil war. Wurde die Therapie mit Lomitapid vor Studienbeginn abgesetzt, sollte vor dem Studienbeginn eine Auswaschphase von mindestens 8 Wochen liegen.

Die LA war zulässig, solange der Zeitplan und die Einstellung des Patienten für mindestens 8 Wochen stabil waren. Wurde die LA vor Studienbeginn abgesetzt, sollte vor der Erstuntersuchung eine Auswaschphase von mindestens 6 Wochen liegen.

Ein Plasmaaustausch war zulässig, sofern der Patient einen stabilen Zeitplan hatte und die Verabreichung des Studienmedikaments nach dem Eingriff erfolgte.

Der LA-Plan und die Lomitapid-Behandlung (falls zutreffend) konnten nach Woche 24 auf Basis des LDL-C-Wertes und der Beurteilung des Prüfarztes angepasst werden.

Bei Patienten, die eine lipidmodifizierende Begleitbehandlung erhielten, die nachweislich das Risiko für ASCVD (z.B. Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren) senken kann, sollte diese lipidmodifizierende Begleitbehandlung nach der Studienwoche 24 und für die Dauer der Studie stabil gehalten werden.

**Unzulässige Begleitbehandlung:**

- Begleitbehandlung mit Mipomersen, die vor dem Screening nicht mindestens 24 Wochen lang stabil war;
- Nahrungsergänzungsmittel oder freiverkäufliche Arzneimittel, die bekanntermaßen Lipide beeinflussen, in einer Dosis/Menge, die vor dem Screening nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war;
- Schilddrüsenhormonersatztherapie, deren Dosierung vor dem Screening nicht mindestens 12 Wochen lang stabil war;
- Begleitbehandlung mit Lomitapid (maximal verträgliche Dosis), die vor dem Screening nicht mindestens 12 Wochen lang stabil war oder deren Auswaschphase kürzer als 8 Wochen vor dem Screening war oder jegliche Änderungen der Begleitbehandlung mit Lomitapid während der Studienteilnahme



vor Woche 24,

- LA, die keinem 7-Tage-Schema ( $\pm 1$  Tag) oder anderem Schema ( $\pm 2$  Tage) folgte oder vor dem Screening nicht mindestens 8 Wochen lang stabil war oder eine kürzere Auswaschphase als 6 Wochen vor dem Screening oder vor der Aufnahme in die Studie abgesetzt wurde;
- Jegliche Änderungen der begleitenden lipidmodifizierenden Behandlung während der Studie vor Woche 24.

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

Tabelle 4-160: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika, Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Alter (Jahre) n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	35,2 (16,45)	14,5 (1,83)	41,2 (15,21)	13,5 (2,12)	38,8 (15,92)	14,4 (1,82)
Median	35,5	15,0	40,5	13,5	39,0	15,0
Min; Max	12; 70	12; 17	12; 75	12; 15	12; 75	12; 17
<b>Altersgruppe (Jahre) n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
≥ 12 bis < 18	12 (26,1)	12 (100)	2 (2,9)	2 (100)	14 (12,1)	14 (100)
≥ 18 bis < 45	22 (47,8)	-	43 (61,4)	-	65 (56,0)	-
≥ 45 bis < 65	11 (23,9)	-	17 (24,3)	-	28 (24,1)	-
≥ 65 bis < 75	1 (2,2)	-	7 (10,0)	-	8 (6,9)	-
≥ 75	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
< 65	45 (97,8)	12 (100)	62 (88,6)	2 (100)	107 (92,2)	14 (100)
≥ 65	1 (2,2)	-	8 (11,4)	-	9 (7,8)	-
<b>Geschlecht, n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Männlich	26 (56,5)	8 (66,7)	33 (47,1)	1 (50,0)	59 (50,9)	9 (64,3)
weiblich	20 (43,5)	4 (33,3)	37 (52,9)	1 (50,0)	57 (49,1)	5 (35,7)
<b>Ethnischer Hintergrund, n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Weiß	31 (67,4)	5 (41,7)	49 (70,0)	1 (50,0)	80 (69,0)	6 (42,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (4,3)	1 (8,3)	2 (2,9)	0	4 (3,4)	1 (7,1)
Asiatisch	3 (6,5)	3 (25,0)	9 (12,9)	0	12 (10,3)	3 (21,4)
Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner	0	0	0	0	0	0
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0	0	0	0
Nicht spezifiziert	7 (15,2)	1 (8,3)	4 (5,7)	1 (50,0)	11 (9,5)	2 (14,3)
Sonstige	3 (6,5)	2 (16,7)	6 (8,6)	0	9 (7,8)	2 (14,3)
<b>Ethnizität, n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Hispanisch oder Latino	2 (4,3)	-	4 (5,7)	-	6 (5,2)	-
Nicht hispanisch oder Latino	37 (80,4)	11 (91,7)	63 (90,0)	1 (50,0)	100 (86,2)	12 (85,7)
Nicht spezifiziert	7 (15,2)	1 (8,3)	3 (4,3)	1 (50,0)	10 (8,6)	2 (14,3)

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Gewicht (kg)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	70,3 (18,17)	58,5 (14,17)	75,0 (22,26)	57,2 (13,15)	73,1 (20,78)	58,3 (14,3,54)
Median	67,0	57,3	71,0	57,2	70,2	57,3
Min; Max	44; 116	45;94	42; 158	48; 67	42; 158	45; 94
<b>Körpergröße (cm)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	168,8 (10,6)	166,7 (12,76)	167,6 (10,37)	173,0 (9,90)	168,1 (10,43)	167,6 (12,27)
Median	170,0	166,5	166,0	173,0	167,8	168,0
Min; Max	146; 191	146; 191	147; 198	166; 180	146; 198	146; 191
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	24,5 (5,15)	20,7 (3,10)	26,4 (6,12)	18,5 (3,11)	25,7 (5,82)	20,4 (3,08)
Median	23,2	20,3	25,1	18,5	24,3	20,3
Min; Max	17; 37	17; 29	16; 46	16; 21	16; 46	16; 29
<b>BMI-Gruppe (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
< 30	38 (82,6)	12 (100)	51 (72,9)	2 (100)	89 (76,7)	14 (100)
≥ 30	8 (17,4)	-	19 (27,1)	-	27 (23,3)	-

Tabelle 4-161: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika, Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Bestätigung der HoFH-Diagnose, n (%)</b>						
durch Genotypisierung	33 (71,7)	10 (83,3)	52 (74,3)	1 (50,0)	85 (73,3)	11 (78,6)
durch klinische Diagnose	13 (28,3)	2 (16,7)	18 (25,7)	1 (50,0)	31 (26,7)	3 (21,4)
<b>Zeit seit der HoFH-Diagnose (Jahre)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	14,99 (12,527)	9,17 (4,183)	15,27 (13,358)	12,79 (5,012)	15,16 (12,980)	9,69 (4,297)
Median	12,00	11,09	10,28	12,79	11,42	11,09
Min; Max	0,5; 48,0	2,9; 15,0	0,8; 48,6	9,2; 16,3	0,5; 48,6	9,2; 16,3
<b>Genotyp, n (%)</b>						
Homozygot	22 (47,8)	5 (41,7)	33 (47,1)	1 (50,0)	55 (47,4)	6 (42,9)
Compound Heterozygot	18 (39,1)	6 (50,0)	23 (32,9)	1 (50,0)	41 (35,3)	7 (50,0)
Heterozygot	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Andere	5 (10,9)	-	12 (17,1)	-	17 (14,7)	-
Keine Mutation	0	-	1(1,4)	-	1 (0,9)	-
Fehlend	1	1	0	0	1	0
<b>Homozygote (LDLR), n (%)</b>						
n (%)	22 (47,8)	5 (41,7)	31 (44,3)	1 (50,0)	53 (45,7)	6 (42,9)
defective/defective	14 (30,4)	2 (16,7)	22 (31,4)	0	36 (31,0)	2 (14,3)

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
negative/negative	8 (17,4)	3 (25,0)	9 (12,9)	1 (50,0)	17 (14,7)	4 (28,6)
<b>Homozygote (LDLRAP1), n (%)</b>						
n (%)	0	0	2 (2,9)	0	2 (1,7)	0
negative/negative	0	0	2 (2,9)	0	2 (1,7)	0
<b>Compound Heterozygote (LDLR), n (%)</b>						
n (%)	18 (39,1)	6 (50,0)	23 (32,9)	1 (50,0)	41 (35,3)	7 (50,0)
defective/defective	8 (17,4)	4 (33,3)	13 (18,6)	0	21 (18,1)	4 (28,6)
defective/negative	10 (21,7)	2 (16,7)	9 (12,9)	1 (50,0)	19 (16,4)	3 (21,4)
negative/negative	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
<b>Heterozygote (LDLR und APOB), n (%)</b>						
n (%)	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
defective (LDLR)/ defective (APOB)	0	0	0	0	0	0
negative (LDLR)/ defective (APOB)	0	0	0	0	0	0
<b>Andere (Heterozygot oder unbekannt) (LDLR)</b>						
n (%)	5 (10,9)	0	12 (17,1)	0	17 (14,7)	0
defective	1 (2,2)	0	6 (8,6)	0	7 (6,0)	0
negative	2 (4,3)	0	5 (7,1)	0	7 (6,0)	0
<b>Andere (Heterozygot oder unbekannt) (LDLR)</b>						
negative/negative	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Nicht bestimmbar	2 (4,3)	0	0	0	2 (1,7)	0

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Homozygote (LDLR-Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)</b>						
null/null	10 (21,7)	-	15 (21,4)	-	25 (21,6)	-
Nicht null/null	12 (26,1)	5 (41,7)	16 (22,9)	1 (50,0)	28 (24,1)	6 (42,9)
<b>Homozygote (LDLRAP1- Mutationsstatus: null/null vs. Nicht null/null), n (%)</b>						
null/null	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Nicht null/null	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>Compound Heterozygote (LDLR), n (%)</b>						
null/null	3 (6,5)	3 (25,0)	8 (11,4)	1 (50,0)	11 (9,5)	4 (28,6)
Nicht null/null	15 (32,6)	3 (25,0)	15 (21,4)	0	30 (25,9)	3 (21,4)
<b>Heterozygot (LDLR), n (%)</b>						
Nicht null/null	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>Andere (Heterozygot oder unbekannt) (LDLR)</b>						
Nicht null/null	5 (10,9)	-	12 (17,1)	-	17 (14,7)	-
<b>Negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen, n (%)</b>						
Ja	8 (17,4)	3 (25,0)	11 (15,7)	1 (50,0)	19 (16,4)	4 (28,6)
Nein	37 (80,4)	8 (66,7)	56 (80,0)	1 (50,0)	93 (80,2)	9 (64,3)
<b>null/null Mutation in beiden LDLR-Allelen, n (%)</b>						
Ja	13 (28,3)	3 (25,0)	23 (32,9)	1 (50,0)	36 (31,0)	4 (28,6)
Nein	32 (69,6)	8 (66,7)	44 (62,9)	1 (50,0)	76 (65,5)	9 (64,3)
<b>LDL-C (berechnet) (mg/dl) zur Baseline <sup>a, b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Mittelwert (SD)	269,4 (121,75)	305,4 (93,00)	255,6 (181,09)	270,5 (184,55)	261,0 (160,05)	300,4 (100,49)
Median	263,0	303,5	197,5	270,5	212,0	303,5
Min; Max	78; 559	172; 428	39; 907	140; 401	39; 907	140; 428
<b>Apo-B (mg/dl) zur Baseline <sup>a,b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	179,8 (65,82)	188,8 (54,21)	168,0 (93,50)	187,5 (78,49)	172,6 (83,65)	188,6 (54,42)
Median	180,0	189,5	139,0	187,5	155,0	189,5
Min; Max	63; 346	98; 255	37; 518	132; 243	37; 518	98; 255
<b>Non-HDL-C (mg/dl) zur Baseline <sup>a,b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	290,6 (121,34)	320,6 (96,66)	277,2 (184,23)	301,5 (164,76)	282,5 (162,07)	317,9 (100,21)
Median	293,0	320,0	215,5	301,5	239,0	320,0
Min; Max	97; 578	181; 453	56; 945	185; 418	56; 945	181; 453
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl) zur Baseline <sup>a,b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	332,8 (116,66)	359,6 (88,06)	320,1 (180,83)	348,5 (170,41)	325,0 (158,38)	358,0 (93,87)
Median	330,0	369,0	253,5	348,5	291,0	369,0
Min; Max	136; 599	228; 481	81; 971	228; 469	81; 971	228; 481
<b>Nüchtern-Triglyceride (mg/dl) zur Baseline <sup>a,b</sup></b>						
n	45	12	69	2	114	14
Mittelwert (SD)	107,6 (81,85)	76,0 (30,23)	117,0 (100,47)	154,0 (100,41)	113,3 (93,30)	87,1 (48,49)



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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Median	87,0	63,5	90,0	154,0	89,5	65,5
Min; Max	27; 540	44; 124	20; 723	83; 225	20; 723	44; 225
<b>Apo-A1 (mg/dl) zur Baseline<sup>a, b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	117,7 (25,56)	103,9 (18,58)	123,6 (31,07)	139,5 (7,78)	121,3 (29,06)	109,0 (21,54)
Median	115,0	103,0	116,0	139,4	116,0	109,0
Min; Max	65; 173	74; 140	66; 228	134; 145	65; 228	74; 145
<b>Apo-B/Apo-A1 (Verhältnis) zur Baseline<sup>a, b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	1,68 (0,956)	1,94 (0,807)	1,49 (1,036)	1,34 (0,488)	1,57 (1,006)	1,85 (0,785)
Median	1,41	1,73	1,23	1,34	1,31	1,69
Min; Max	0,5; 5,3	0,8; 3,0	0,3; 5,9	1,0; 1,7	0,3; 5,9	0,8; 3,0
<b>Lp(a) (nmol/l) zur Baseline<sup>a, b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	84,2 (84,01)	63,3 (60,17)	113,2 (109,42)	153,5 (171,83)	101,8 (100,86)	76,1 (80,05)
Median	50,0	33,0	73,5	153,5	66,0	34,0
Min; Max	6; 418	9; 168	2; 472	32; 275	2; 472	9; 275
<b>HDL-C (mg/dl) zur Baseline<sup>a, b</sup></b>						
n	45	12	70	2	115	14
Mittelwert (SD)	42,2 (15,81)	39,0 (12,69)	42,8 (14,77)	47,0 (5,66)	42,6 (15,12)	40,1 (12,12)
Median	41,0	35,0	40,0	47,0	40,0	39,0

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Min; Max	21; 115	23; 67	17;90	43;51	17; 115	23; 67
<b>Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren, n (%)</b>						
Ja	45 (97,8)	12 (100)	66 (94,3)	0	111 (95,7)	12 (85,7)
Koronare Herzkrankheit	20 (43,5)	3 (25,0)	38 (54,3)	0	58 (50,0)	3 (21,4)
Risikoäquivalente einer koronaren Herzkrankheit	5 (10,9)	0	14 (20,0)	0	19 (16,4)	0
Hohes kardiovaskuläres Risiko <sup>c</sup>	24 (52,5)	9 (75,0)	29 (41,4)	2 (100)	53 (45,7)	11 (78,6)
Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko <sup>d</sup>	22 (47,8)	3 (25,0)	41 (58,6)	0	63 (54,3)	3 (21,4)
Primäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung	26 (56,5)	9 (75,0)	29 (41,4)	2 (100)	55 (47,4)	11 (78,6)
Sekundäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung	20 (43,5)	3 (25,0)	41 (58,6)	0	61 (52,6)	3 (21,4)
<p>a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>c: Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko waren definiert als Patienten ohne sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.</p> <p>d: Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko waren definiert als Patienten mit KHK oder KHK-Risikoäquivalenten.</p>						

Tabelle 4-162: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika, Safety Analysis Set) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Statintherapie zur Baseline, n (%)</b>						
Ja	45 (97,8)	12 (100)	65 (92,9)	2 (100)	110 (94,8)	14 (100)
<b>Atorvastatin Tagesdosis zur Baseline (mg), n (%)</b>						
10	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
40	0	0	10 (14,3)	1 (50,0)	10 (8,6)	1 (7,1)
80	9 (19,6)	0	20 (28,6)	0	29 (25,0)	0
Andere Dosis	3 (6,5)	3 (25,0)	3 (4,3)	0	6 (5,2)	3 (21,4)
<b>Rosuvastatin Tagesdosis zur Baseline (mg), n (%)</b>						
5	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
10	2 (4,3)	2 (16,7)	0	0	2 (1,7)	2 (14,3)
20	8 (17,4)	3 (25,0)	12 (17,1)	1 (50,0)	20 (17,2)	4 (28,6)
40	14 (30,4)	0	13 (18,6)	0	27 (23,3)	0
Andere Dosis	4 (8,7)	3 (25,0)	0	0	4 (3,4)	3 (21,4)
<b>Hochdosis-Statintherapie, n (%)</b>						
Ja	45 (97,8)	12 (100)	64 (91,4)	2 (100)	109 (94,0)	14 (100)
Ja, maximal tolerierte Dosis	44 (95,7)	12 (100)	62 (88,6)	2 (100)	106 (91,4)	14 (100)

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Nein	1 (2,2)	0	6 (8,6)	0	7 (6,0)	0
Nein, aufgrund muskulärer Nebenwirkungen	1 (2,2)	0	3 (4,3)	0	4 (3,4)	0
Nein, aufgrund anderer Nebenwirkungen	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Nein, aufgrund mangelnder Wirksamkeit	0	0	0	0	0	0
Nein, aufgrund zu erwartender Nebenwirkungen (z.B. kognitive Beeinträchtigung)	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Nein, aufgrund anderer Gründe	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
<b>Nicht-Statin-LLT, n (%)</b>						
Ja	43 (93,5)	11 (91,7)	67 (95,7)	2 (100)	110 (94,8)	13 (92,9)
Ezetimib	36 (78,3)	8 (66,7)	57 (81,4)	2 (100)	93 (80,2)	10 (92,9)
Lomitapid	8 (17,4)	1 (8,3)	14 (20,0)	0	22 (19,0)	1 (7,1)
PCSK9-Inhibitor <sup>a</sup>	22 (47,8)	5 (41,7)	50 (71,4)	1 (50,0)	72 (62,1)	6 (42,9)
<b>Apherese, n (%)</b>						
Ja	22 (47,8)	7 (58,3)	23 (32,9)	2 (100)	45 (38,8)	9 (64,3)
<b>Apherese-Frequenz in der Vorgeschichte, n (%)</b>						
wöchentlich	7 (15,2)	3 (25,0)	11 (15,7)	1 (50,0)	18 (15,5)	4 (28,6)

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
zweiwöchentlich	14 (30,4)	3 (25,0)	10 (14,3)	1 (50,0)	24 (20,70)	4 (28,6)
dreiwöchentlich	0	0	0	0	0	0
vierwöchentlich	1 (2,2)	1 (8,3)	2 (2,9)	0	3 (2,6)	1 (7,1)
<b>Apherese-Frequenz während der Studie, n (%)</b>						
zweiwöchentlich auf alle 4 Wochen	1 (2,2)	0	1 (1,4)	0	2 (1,7)	0
zweiwöchentlich auf wöchentlich	2 (4,3)	1 (8,3)	0	0	2 (1,7)	1 (7,1)
wöchentlich auf zweiwöchentlich	3 (6,5)	1 (8,3)	4 (5,7)	0	7 (6,0)	1 (7,1)
wöchentlich auf alle 4 Wochen	1 (2,2)	1 (8,3)	2 (2,9)	1 (50,0)	3 (2,6)	2 (14,3)
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie laut Prüfarzt, n (%)</b>						
Ja	45 (97,8)	11 (91,7)	69 (98,6)	2 (100)	114 (98,3)	13 (92,9)
Nein	1 (2,2)	1 (8,3)	1 (1,4)	0	2 (1,7)	1 (7,1)
<b>Durchschnittliche Anzahl der Evinacumab-Infusionen</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	27,59 (10,021)	26,17 (8,983)	28,76 (10,611)	34,00 (14,142)	28,29 (10,353)	27,29 (9,579)
Median	24,00	22,00	27,00	34,00	26,00	22,00
Min; Max	8,0; 49,0	18,0; 47,0	7,0; 47,0	24,0; 44,0	7,0; 49,0	18,0; 47,0
<b>Durchschnittliche Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation (Wochen)</b>						
n	46	12	70	2	116	14

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Mittelwert (SD)	111,26 (39,957)	105,73 (35,939)	116,80 (41,960)	137,07 (56,872)	114,61 (41,092)	110,20 (38,357)
Median	97,29	88,29	109,64	137,07	104,29	88,43
Min; Max	31,9; 196,3	75,3; 190,1	28,3; 188,1	96,9; 177,3	28,3; 196,3	75,3; 190,1
<b>Durchschnittliche Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation nach Kategorie (Wochen)</b>						
≥ 24 Wochen	46 (100,0)	12 (100)	70 (100,0)	2 (100)	116 (100,0)	14 (100)
≥ 52 Wochen	44 (95,7)	12 (100)	66 (94,3)	2 (100)	110 (94,8)	14 (100)
≥ 104 Wochen	19 (41,3)	4 (33,3)	40 (57,1)	1 (50,0)	59 (50,9)	5 (35,7)
≥ 156 Wochen	7 (15,2)	1 (8,3)	19 (27,1)	1 (50,0)	26 (22,4)	2 (14,3)
<b>Durchschnittliche Dauer einer Evinacumab-Infusion (min)</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	61,07 (2,530)	61,01 (1,240)	61,22 (3,011)	60,36 (0,514)	61,16 (2,814)	60,91 (1,173)
Median	60,02	60,59	60,11	60,36	60,08	60,36
Min; Max	60,0; 74,3	60,0; 63,6	55,8; 75,1	60,0; 60,7	55,8; 75,1	60,0; 63,6
<b>Durchschnittliche Anzahl an Tagen zwischen zwei Evinacumab-Infusionen</b>						
n	46	12	70	2	116	14
Mittelwert (SD)	30,80 (5,292)	29,26 (1,240)	31,74 (7,929)	28,52 (0,422)	31,37 (6,992)	29,15 (1,289)
Median	29,25	29,28	28,82	28,52	29,06	29,02
Min; Max	27,8; 60,7	27,7; 32,5	27,7; 67,6	28,2; 28,8	27,7; 67,6	28,0; 32,5
<b>Anzahl an unterbrochenen Infusionen</b>						
Unerwünschtes Ereignis	2 (4,3)	1 (8,3)	1 (1,4)	0	3 (2,6)	1 (7,1)
Equipment-Fehler	2 (4,3)	-	1 (1,4)	-	3 (2,6)	-

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Andere	1 (2,2)	1 (8,3)	1 (1,4)	0	2 (1,7)	1 (7,1)
a: Beinhaltet die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab oder Evolocumab.						

*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-1719**

### ***Studienphasen***

Die Phase-3-Studie R1500-CL-1719 ist eine offene Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab 12 Jahren.

Die Studie umfasste die folgenden Phasen:

- Eine bis zu 10-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 vor dem Screening stabilisiert werden mussten;
- Eine 2-wöchige Screening-Phase für alle Patienten, die unter einer stabilen Begleittherapie zur Senkung der Blutfettwerte standen, mit Ausnahme der Patienten, die an einer vorherigen Studie mit Evinacumab teilnahmen und ein Studienabschluss-Screening absolvierten, das innerhalb von 7 Tagen vor dem Studienbeginn für diese offene Studie lag;
- Eine offene Behandlungsphase, während der alle Patienten mit Evinacumab in einer Dosierung von 15 mg/kg behandelt wurden;
- Eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase nach der letzten Dosis des Studienmedikaments.

Die Verabreichung des Studienmedikaments während der offenen Behandlungsphase erfolgte im jeweiligen Studienzentrum, beginnend am Tag des Screenings (Tag 1) unmittelbar nach Abschluss der Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend). Alle Proben für die klinische Laboruntersuchung wurden den Studienteilnehmern vor der Verabreichung der



Studienmedikation und vor der Durchführung einer Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend) entnommen. Patienten, die eine lipidmodifizierende Therapie erhielten oder sich einer Lipoprotein-Apherese unterzogen, sollten während der gesamten Studiendauer ein konstantes Regime der entsprechenden Therapie beibehalten.

Nach Abschluss der offenen Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase.

### ***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  $\geq 12$  Jahren mit HoFH. Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren werden nur in Ländern aufgenommen, in denen die Zulassungsbehörde und das Institutional Review Board (IRB) oder die Ethikkommission (EC) dies erlauben;
2. Diagnose einer funktionellen HoFH durch mindestens einen der folgenden Punkte:
  - d) Dokumentierte funktionelle Mutation oder Mutationen in beiden *LDLR*-Allelen; Patienten mit Null-Rezeptor-Mutationen auf beiden *LDLR*-Allelen, d. h. null-null, waren zugelassen;
  - e) Vorhandensein von homozygoten oder compound heterozygoten Mutationen im *APOB*-Gen oder *PCSK9*-Gen; Patienten, die doppelt heterozygot waren, d. h. Mutationen auf verschiedenen Genen haben (z. B. *LDLR/PCSK9*), und Patienten mit homozygoten *LDLRAP1*-Mutationen waren zugelassen;
  - f) Unbehandelt Gesamtcholesterin  $> 500$  mg/dl (12,93 mmol/l) und Nüchtern-Triglyceride  $< 300$  mg/dl (3,39 mmol/l) und beide Elternteile mit dokumentiertem Gesamtcholesterin  $> 250$  mg/dl (6,47 mmol/l) oder Auftreten eines kutanen oder tendinösen Xanthoms vor dem 10. Lebensjahr;
3. Patienten, die an einer vorherigen Studie mit Evinacumab oder Alirocumab teilgenommen haben: Vollendung der jeweiligen Studie;
4. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung von Klinikbesuchen und studienbezogenen Prozeduren;
5. Unterzeichnete Einwilligungserklärung.

#### *Ausschlusskriterien für Evinacumab-naive Patienten*

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

1. Begleitende Medikamente und Verfahren, die vor dem Screening nicht mindestens 4 Wochen lang stabil waren;
2. Jeder neue Zustand oder jede Verschlimmerung eines bestehenden Zustands, der nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht oder die Teilnahme an der Studie oder deren Abschluss beeinträchtigen könnte;
3. Medizinische Vorgeschichte eines Herzinfarkts, einer instabilen Angina pectoris, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, einer Koronararterien-Bypass-Operation, einer perkutanen Koronarangioplastie, unkontrollierter Herzrhythmusstörungen, einer Carotis-Endarterektomie oder Implantation eines Stents in der Carotis, eines Schlaganfalls, einer transitorischen ischämischen Attacke, einer Herzklappenersatz-Operation, einer Carotis-Revaskularisation, einer endovaskulären Prozedur oder chirurgischer Eingriff bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening;
4. Vorhandensein einer klinisch signifikanten, unkontrollierten endokrinen Erkrankung, die bekanntermaßen Serumlipide oder Lipoproteine beeinflusst; Patienten, die eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten, konnten eingeschlossen werden, wenn die Dosierung vor dem Screening mindestens 12 Wochen lang stabil war und das TSH-Level zum Screening-Zeitpunkt innerhalb des Normalbereichs des Zentrallabors lag;
5. Neudiagnostizierter (innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening) Diabetes mellitus oder schlecht eingestellter Diabetes ( $HbA1c > 9\%$ );
6. 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 (Woche -2); topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien galten nicht als systemisch und waren daher zulässig;
7. Anwendung einer Östrogen- oder Testosterontherapie, es sei denn, die Behandlung war vor dem Screening mindestens 6 Wochen lang stabil und es waren keine Änderungen der Therapie während des Studienzeitraums geplant;
8. Systolischer Blutdruck  $> 160$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $> 100$  mmHg zum Zeitpunkt des Screenings;
9. Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von angemessen behandeltem Basalzell-Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom oder in situ Gebärmutterhalskrebs;
10. Medizinische Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse IV innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening;

11. Folgende Laborbefunde während der Screening-Phase (für Patienten, die einem Screening unterzogen wurden):

- 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);
- Positiver Test auf Beta-Human Chorionic Gonadotropin im Serum oder Urin-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP);
- TSH > 1,5 x ULN des Zentrallabors (eine Wiederholung des Tests war zulässig) bei Patienten, die keine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten;
- Positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/ oder Hepatitis-C-Antikörper (in Verbindung mit einer positiven HCV-RNA-PCR);
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vom Zentrallabor berechnet);
- Der postmenopausale Status wird durch Messung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bestätigt.

12. Mitglied des Studienteams des klinischen Standorts und/oder dessen unmittelbarer Familie;

13. Schwangere oder stillende Frauen;

14. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Dauer der Studie und bis 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;
- Intrauterinpessar;
- 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;

Sexuell aktive WOCBP (postmenopausale Frauen mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um nicht als Frauen im gebärfähigen Alter zu gelten; Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung waren nicht erforderlich bei Frauen mit dokumentierter Hysterektomie und/oder Oophorektomie).

15. Sexuell aktive Männer, die nicht bereit waren, während der Dauer der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine der folgenden Formen der medizinisch akzeptablen Verhütung anzuwenden:

- Vasektomie mit ärztlicher Bestätigung des chirurgischen Erfolgs;
- Konsequente Verwendung eines Kondoms;

Samenspenden waren während der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verboten.

16. LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) beim Screening-Besuch;

17. Anwendung eines aktiven Prüfpräparats (außer Alirocumab) innerhalb von einem Monat oder 5 Plasmahalbwertszeiten vor dem Screening, je nachdem, welcher Zeitraum länger war;

18. Alter < 12 Jahre zum Screening-Zeitpunkt;

19. Tanner-Stadium < 2 zum Screening-Zeitpunkt.

*Ausschlusskriterien für Patienten aus vorherigen Studien mit Evinacumab*

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

1. Signifikante Abweichungen vom Studienprotokoll in der vorangegangenen Studie, die auf dem Urteil des Prüfarztes beruht, wie z. B. Non-compliance durch den Patienten;
2. Begleitende Medikamente und Verfahren, die vor dem Screening nicht mindestens 4 Wochen lang stabil waren;
3. Unerwünschtes Ereignis, das zu einem dauerhaften Abbruch einer früheren Studie führte;
4. Jeder neue Zustand oder jede Verschlimmerung eines bestehenden Zustands, der nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht oder die Teilnahme an der Studie oder deren Abschluss beeinträchtigen könnte;
5. Mitglied des Studienteams des klinischen Standorts und/oder dessen unmittelbarer Familie;
6. Schwangere oder stillende Frauen;
7. Sexuell aktive WOCBP (postmenopausale Frauen mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um nicht als Frauen im gebärfähigen Alter zu gelten; der postmenopausale Status wurde durch Messung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bestätigt; Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung waren nicht erforderlich bei Frauen mit dokumentierter Hysterektomie und/oder Oophorektomie), die nicht bereit waren, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Dauer der Studie und bis 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;
  - Intrauterinpeppessar;
  - 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;
8. Sexuell aktive Männer, die nicht bereit waren, während der Dauer der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine der folgenden Formen der medizinisch akzeptablen Verhütung anzuwenden:
- Vasektomie mit ärztlicher Bestätigung des chirurgischen Erfolgs;
  - Konsequente Verwendung eines Kondoms;
- Samenspenden waren während der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verboten.
9. Alter < 12 Jahre zum Screening-Zeitpunkt;
10. Tanner-Stadium < 2 zum Screening-Zeitpunkt.

### ***Ort der Durchführung***

Die Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurde an insgesamt 38 Zentren in Europa, Asien, Nordamerika und Australien durchgeführt. Es wurden 116 Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt. 50 Patienten wurden an Standorten in der Europäischen Union (EU) behandelt (Österreich: 5 Patienten, Frankreich: 13 Patienten, Griechenland: 6 Patienten, Italien: 14 Patienten, Niederlande: 9 Patienten, Tschechische Republik: 3 Patienten). 11 Patienten wurden in Japan behandelt. Die restlichen Patienten waren folgendermaßen verteilt: Australien: 4 Patienten, Kanada: 11 Patienten, Südafrika: 14 Patienten, Ukraine: 7 Patienten und Vereinigte Staaten von Amerika: 19 Patienten.

**Anzahl der Studienteilnehmer und Patientendisposition**

Tabelle 4-163: Darstellung der Disposition der Studienteilnehmer in der Studie R1500-CL-1719

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Patienten zum Screening (unterzeichnete Einwilligungserklärung), n (%)</b>						
n	-	-	-	-	118 (100)	14 (100)
Nach dem Screening ausgeschlossen (nicht erfüllte Einschlusskriterien oder erfüllte Ausschlusskriterien)	-	0	-	0	2 (1,7 %)	0
<b>Eingeschlossene und behandelte Patienten, n (%)</b>						
n	46 (100)	12 (100)	70 (100)	2 (100)	116 (100)	14 (100)
Offene Behandlungsphase abgeschlossen (laut Prüfbogen)	42 (91,3)	10 (83,3)	57 (81,4)	2 (100,0)	99 (85,3)	12 (85,7)
Offene Behandlungsphase laufend	0	0	0	0	0	0
Offene Behandlungsphase nicht abgeschlossen (laut Prüfbogen)	4 (8,7)	2 (16,7)	13 (18,6)	0	17 (14,7)	2 (14,3)
Studie abgeschlossen	44 (95,7)	11 (91,7)	62 (88,6)	2 (100,0)	106 (91,4)	13 (92,9)
Studie nicht abgeschlossen	2 (4,3)	1 (8,3)	8 (11,4)	0	10 (8,6)	1 (7,1)

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

Eigenschaft	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Gründe für den Abbruch der offenen Behandlungsphase (laut Prüfbogen), n (%)</b>						
Protokollverletzung	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Unerwünschtes Ereignis	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Schwangerschaft	0	0	2 (2,9)	0	2 (1,7)	0
Entscheidung des Prüfarztes	3 (6,5)	2 (16,7)	8 (11,4)	0	11 (9,5)	2 (14,3)
Tod	1 (2,2)	0	1 (1,4)	0	2 (1,7)	0
<b>Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studie (laut Prüfbogen), n (%)</b>						
Protokollverletzung	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Schwangerschaft	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,9)	0
Entscheidung des Prüfarztes	1 (2,2)	1 (1,7)	4 (5,7)	0	5 (4,3)	1 (7,1)
Tod	1 (2,2)	0	1 (1,4)	0	2 (1,7)	0
<b>Teilnahme an einer vorherigen Studie mit Evinacumab, n (%)</b>						
Patienten aus R1500-CL-1331-Studie	0	0	9 (12,9)	0	9 (7,8)	0
Patienten aus R1500-CL-1629-Studie	0	0	61 (87,1)	2 (100)	61 (52,6)	2 (14,3)
Evinacumab-naïve Patienten	46 (100)	12 (100)	0	0	46 (39,7)	12 (85,7)



In der Tabelle 4-163 ist die Disposition der Studienteilnehmer der Langzeitstudie R1500-CL-1719 dargestellt. In die Studie sollten etwa 120 Patienten aufgenommen werden. Insgesamt wurden 118 Patienten in der Gesamtpopulation gescreent (einschließlich Einverständniserklärung). Davon wurden zwei Patienten nach dem Screening nicht in die Studie aufgenommen. Dies betraf in einem Fall die fehlende Bereitschaft zur Anwendung einer im Studienprotokoll festgelegten Verhütungsmethode und in einem anderen Fall den LDL-C-Wert, der unter dem für die Aufnahme erforderlichen unteren Grenzwert lag.

Somit wurden in der Studie R1500-CL-1719 116 Patienten (100 %) eingeschlossen und behandelt. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum Datenschnitt (22.05.2023) 99/116 Patienten (85,3 %) die offene Behandlungsphase beendet. In der NE-Gruppe wurde bis zum finalen Datenschnitt die Studie von keinem Patienten (0/46) aufgrund von Protokollverletzungen oder Schwangerschaft vorzeitig abgebrochen, während dies in der CE-Gruppe bei 1/70 Patienten (1,4 %) der Fall war. Bei 3/46 Patienten (6,5 %) in der NE-Gruppe und bei 8/70 Patienten (11,4 %) der CE-Gruppe wurde die Studie basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes vorzeitig abgebrochen und bei 1/46 Patienten (2,2 %) in der NE-Gruppe und 1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe aufgrund von Tod. Alle Entscheidungen des Prüfarztes, einzelne Patienten aus dem Behandlungszeitraum der Studie und/oder der Studie insgesamt auszuschließen, waren auf die Verfügbarkeit von Evinacumab in einem alternativen Setting (z.B. kommerziell, Compassionate Use) für Patienten in verschiedenen Ländern zurückzuführen.

## ***Intervention***

### ***Evinacumab-Behandlung***

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie mit Evinacumab gemäß Produktinformation in körperegewichtabhängiger Dosierung (15 mg/kg) alle vier Wochen behandelt (1) (siehe Tabelle 4-158). Während der offenen Behandlungsphase erhielten die Patienten die initiale Dosis Evinacumab an Tag 1. Dabei sollte jede Dosis innerhalb von  $\pm 7$  Tagen bezogen auf den ursprünglich geplanten Termin verabreicht werden. Die Dauer der Behandlung der Patienten im Rahmen der offenen Studie variierte in einem Zeitraum von Monaten bis hin zu vier Jahren und war in Wochen definiert als: (Datum der letzten offenen Verabreichung von Evinacumab in der Studie +28 - Datum der ersten offenen Verabreichung von Evinacumab in der Studie +1)/7.

### ***Begleitende pharmakologische lipidsenkende Therapien***

In Tabelle 4-162 sind wesentliche Aspekte der begleitenden pharmakologischen lipidsenkenden Therapien dargestellt, welche die Studienteilnehmer während der R1500-CL-1719-Studie erhielten. 110/116 Patienten (94,8 %) der gesamten Studienpopulation, davon 14/14 jugendlichen Patienten (100 %), erhielten 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. 106/116 Patienten (91,4 %) erhielten zur Baseline eine

maximal tolerierte Statindosis sowie 110/116 Patienten (94,8 %) eine nicht-Statins-LLT. War ein Patient beispielsweise nicht in der Lage, eine Hochdosis-Statins-therapie zu erhalten, wurde dies vom Prüfarzt unter Angabe von Gründen (mangelnde Wirksamkeit, muskuläre Nebenwirkungen, zu erwartende Nebenwirkungen, andere Gründe) dokumentiert. Für fast alle Patienten kam demnach eine weitere Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht in Betracht.

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

Tabelle 4-164: Begleitende lipidsenkende Therapien (ATC-Klassen und *Preferred Terms*) in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set)

ATC-Klasse Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Mittel, die den Lipdstoffwechsel beeinflussen, n (%)</b>						
Ja	46 (100)	12 (100)	68 (97,1)	2 (100)	114 (98,3)	14 (100)
<b>Weitere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)</b>						
Ja	45 (97,8)	12 (100)	67 (95,7)	2 (100)	112 (96,6)	14 (100)
Ezetimib	41 (89,1)	12 (100)	58 (82,9)	2 (100)	99 (85,3)	14 (100)
Alirocumab	12 (26,1)	-	27 (38,6)	-	39 (33,6)	-
Evolocumab	11 (23,9)	5 (41,7)	26 (37,1)	1 (50,0)	37 (31,9)	6 (42,9)
Lomitapid	8 (17,4)	1 (8,3)	13 (18,6)	0	21 (18,1)	1 (7,1)
Lomitapid mesilate	1 (2,2)	1 (8,3)	5 (7,1)	0	6 (5,2)	1 (7,1)
Omega-3 Fettsäuren	2 (4,3)	-	3 (4,3)	-	5 (4,3)	-
Omega-9 Fettsäuren, Omega-3 Fettsäuren, Omega-6 Fettsäuren	1 (2,2)	-	3 (4,3)	-	4 (3,4)	-
Probucol	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-
Colestilan	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Docosahexaen-, Eicosapentensäure	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Eicosapentensäureethylester	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Omega-3-Säure-Ethylester	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Phytosterol	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>HMG-CoA-Reduktasehemmer, n (%)</b>						

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

ATC-Klasse Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Ja	43 (93,5)	12 (100)	63 (90,0)	2 (100)	106 (91,4)	14 (100)
Rosuvastatin	22 (47,8)	3 (25,0)	23 (32,9)	1 (50,0)	45 (38,8)	4 (28,6)
Atorvastatin	12 (26,1)	3 (25,0)	32 (45,7)	1 (50,0)	44 (37,9)	4 (28,6)
Rosuvastatin-Calcium	6 (13,0)	5 (41,7)	4 (5,7)	0	10 (8,6)	5 (35,7)
Atorvastatin-Calcium	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-
Simvastatin	3 (6,5)	1 (8,3)	0	0	3 (2,6)	1 (7,1)
Pitavastatin-Calcium	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Pravastatin	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>Gallensäure bindende Mittel, n (%)</b>						
Ja	4 (8,7)	1 (8,3)	3 (4,3)	0	7 (6,0)	1 (7,1)
Colesevelam	1 (2,2)	-	2 (2,9)	-	3 (2,6)	-
Colesevelam hydrochlorid	2 (4,3)	1 (8,3)	1 (1,4)	0	3 (2,6)	1 (7,1)
Colestipol hydrochlorid	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
<b>HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination, n (%)</b>						
Ja	3 (6,5)	-	2 (2,9)	-	5 (4,3)	-
Atorvastatin-Calcium/Ezetimib	2 (4,3)	-	2 (2,9)	-	4 (3,4)	-
Ezetimib/Rosuvastatin-Calcium	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
<b>Fibrate, n (%)</b>						
Ja	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Fenofibrat	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-

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

ATC-Klasse Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Fenofibrinsäure	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate, n (%)</b>						
Nikotinsäurederivate	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Nikotinsäure	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
<b>Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen in Kombination mit anderen Mitteln, n (%)</b>						
Amlodipin besilat/Atorvastatin-Calcium	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
<b>Nahrungsergänzungsmittel, n (%)</b>						
Fischöl	2 (4,3)	-	3 (4,3)	-	5 (4,3)	-
<b>Analgetikum</b>						
Paracetamol	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
<b>Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, n (%)</b>						
Metopimazin	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
<b>Antiprotozoika</b>						
Nitroimidazol-Derivate	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Metronidazol	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
<b>Antithrombotische Mittel</b>						
Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin	0	3 (25,0)	1 (1,4)	0	1 (0,9)	3 (21,4)
Clopidogrel	-	1 (8,3)	-	0	-	1 (7,1)
<b>Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen</b>						

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

ATC-Klasse Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Andere Mittel für funktionelle gastrointestinale Störungen	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Alverin-Citrat; Simeticon	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Phloroglucin; Trimethylphloroglucinol	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Acetylsalicylsäure; Lansoprazol	0	3 (25,0)	1 (1,4)	0	1 (0,9)	3 (21,4)
<b>Betablocker</b>						
Beta-1-selektive Blocker	-	1 (8,3)	-	0	-	1 (7,1)
Bisoprolol fumarate	-	1 (8,3)	-	0	-	1 (7,1)
<b>Alimentäres System und Stoffwechsel</b>						
Weitere alimentäres System und Stoffwechselformen	-	1 (8,3)	-	0	-	1 (7,1)
Coenzym Q10 (Ubidecarenone)	-	1 (8,3)	-	0	-	1 (7,1)

In der Tabelle 4-164 sind die begleitenden lipidsenkenden Therapien nach ATC-Klassen und *Preferred Terms* dargestellt, welche bei den Studienteilnehmern der Langzeitstudie R1500-CL-1719 mit Evinacumab zur Anwendung kamen. Es erhielten insgesamt 114/116 Patienten (98,3 %) in der Gesamtpopulation und davon 14/14 jugendlichen Patienten (100 %) mindestens ein Mittel, welches den Lipidstoffwechsel beeinflusst.

Weitere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, wurden von 45/46 Patienten (97,8 %) in der NE-Gruppe und von 67/70 Patienten (95,7 %) in der CE-Gruppe eingenommen. Am häufigsten wurde Ezetimib (Einsatz bei 41/46 Patienten (89,1%) in der NE-Gruppe und bei 58/70 Patienten (82,9 %) in der CE-Gruppe) eingenommen. Es wurden die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab (Einsatz bei 12/46 Patienten (26,1 %) in der NE-Gruppe und bei 27/70 Patienten (38,6 %) in der CE-Gruppe) und Evolocumab (Einsatz bei 11/46 Patienten (23,9 %) in der NE-Gruppe und bei 26/70 Patienten (37,1 %) in der CE-Gruppe) angewendet. Außerdem wurde Lomitapid bei 8/46 Patienten (17,4 %) in der NE-Gruppe und bei 13/70 Patienten (18,6 %) in der CE-Gruppe angewendet. Das Lomitapid mesilat kam bei 1/46 Patienten (2,2 %) in der NE-Gruppe und bei 5/70 Patienten (7,1 %) in der CE-Gruppe zum Einsatz. Probucool erhielten in der CE-Gruppe 3/70 Patienten (4,3 %).

Eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern erfolgte in der NE-Gruppe bei 43/46 Patienten (93,5 %) und in der CE-Gruppe bei 63/70 Patienten (90,0 %). Am häufigsten wurden aus dieser Wirkstoffklasse Rosuvastatin (Einsatz bei 22/46 Patienten (47,8 %) in der NE-Gruppe und bei 23/70 Patienten (32,9 %) in der CE-Gruppe) und Atorvastatin (Einsatz bei 12/46 Patienten (26,1 %) in der NE-Gruppe und bei 32/70 Patienten (45,7 %) in der CE-Gruppe) angewandt. An Kombinationspräparaten mit Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, erhielten in der NE-Gruppe 2/46 Patienten (4,3%) und in der CE-Gruppe 2/70 Patienten (2,9 %) Atorvastatin-Calcium kombiniert mit Ezetimib. Je 1/46 Patient (2,2 %) in der NE-Gruppe ein 1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe erhielt zudem Rosuvastatin-Calcium kombiniert mit Ezetimib.

Je 1/46 Patienten (2,2 %) der NE-Gruppe erhielt Paracetamol und Metopimzazin. Je 2/70 Patienten (2,9 %) der CE-Gruppe nahmen zudem Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate und Fibrate ein. Gallensäure bindende Mittel wurden bei 4/46 Patienten (8,7 %) aus der NE-Gruppe eingesetzt und bei 3/70 Patienten (4,3 %) in der CE-Gruppe.

Zwischen den Studiengruppen, einschließlich der jugendlichen Patienten zwischen 12 und 18 Jahren, gab es insgesamt keine wesentlichen Unterschiede in der Art der begleitenden pharmakologischen lipidsenkenden Therapie. 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.

**Sonstige Begleitmedikation**

Tabelle 4-165: Begleitmedikation mit Ausnahme von lipidsenkenden Therapien (ATC-Klassen) in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set)

ATC-Klasse	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Patienten mit mind. einer Begleitmedikation, n (%)	44 (95,7)	12 (100)	63 (90,0)	1 (50,0)	107 (92,2)	13 (92,9)
Analgetika, n (%)	19 (41,3)	4 (33,3)	36 (51,4)	1 (50,0)	55 (47,4)	5 (35,7)
Impfungen, n (%)	25 (54,3)	3 (25,0)	22 (31,4)	0	47 (40,5)	3 (21,4)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, n (%)	12 (26,1)	1 (8,3)	35 (50,0)	0	47 (40,5)	1 (7,1)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung, n (%)	17 (37,0)	5 (41,7)	30 (42,9)	0	47 (40,5)	5 (35,7)
Entzündungshemmende und antirheumatische Mittel, n (%)	14 (30,4)	3 (25,0)	26 (37,1)	0	40 (34,5)	3 (21,4)
Vitamine, n (%)	8 (17,4)	1 (8,3)	25 (35,7)	0	33 (28,4)	1 (7,1)
Antianämische Mittel, n (%)	13 (28,3)	3 (25,0)	18 (25,7)	0	31 (26,7)	3 (21,4)
Antithrombotische Mittel, n (%)	9 (19,6)	2 (16,7)	19 (27,1)	0	28 (24,1)	2 (14,3)
Psycholeptika, n (%)	4 (8,7)	1 (8,3)	16 (22,9)	-	20 (17,2)	1 (7,1)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung, n (%)	7 (15,2)	2 (16,7)	14 (20,0)	0	21 (18,1)	2 (14,3)



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

ATC-Klasse	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, n (%)	8 (17,4)	1 (8,3)	9 (12,9)	0	17 (14,7)	1 (7,1)
Husten- und Erkältungsmittel, n (%)	5 (10,9)	2 (16,7)	11 (15,7)	0	16 (13,8)	2 (14,3)
Rhinologika, n (%)	5 (10,9)	1 (8,3)	10 (14,3)	0	15 (12,9)	1 (7,1)
Psychoanaleptika, n (%)	5 (10,9)	2 (16,7)	8 (11,4)	0	13 (11,2)	2 (14,3)
Anästhetika, n (%)	5 (10,9)	2 (16,7)	10 (14,3)	0	15 (12,9)	2 (14,3)
Kortikosteroide zur dermatologischen Anwendung, n (%)	1 (2,2)	1 (8,3)	10 (14,3)	0	11 (9,5)	1 (7,1)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen, n (%)	5 (10,9)	1 (8,3)	7 (10,0)	0	12 (10,3)	1 (7,1)
Betablocker, n (%)	4 (8,7)	1 (8,3)	6 (8,6)	0	10 (8,6)	1 (7,1)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, n (%)	2 (4,3)	-	8 (11,4)	-	10 (8,6)	-
Schilddrüsenbehandlung	2 (4,3)	-	8 (11,4)	-	10 (8,6)	-
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, n (%)	3 (6,5)	-	6 (8,6)	-	9 (7,8)	-
Diuretika, n (%)	2 (4,3)	-	7 (10,0)	-	9 (7,8)	-
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, n (%)	1 (2,2)	1 (8,3)	3 (4,3)	0	4 (3,4)	1 (7,1)

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

ATC-Klasse	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung, n (%)	2 (4,3)	1 (8,3)	7 (10,0)	-	9 (7,8)	1 (7,1)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, n (%)	4 (8,7)	1 (8,3)	4 (5,7)	0	8 (6,9)	1 (7,1)
Mittel gegen Obstipation, n (%)	0	-	8 (11,4)	-	8 (6,9)	-
Muskelrelaxanzien, n (%)	2 (4,3)	-	5 (7,1)	-	7 (6,0)	-
Ophthalmika, n (%)	4 (8,7)	2 (16,7)	3 (4,3)	0	7 (6,0)	2 (14,3)
Mittel für funktionelle gastrointestinale Störungen, n (%)	4 (8,7)	2 (16,7)	5 (7,1)	0	9 (7,8)	2 (14,3)
Mineralstoffe, n (%)	1 (2,2)	-	5 (7,1)	-	6 (5,2)	-
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, n (%)	2 (4,3)	1 (8,3)	3 (4,3)	0	5 (4,3)	1 (7,1)
Calciumkanalblocker, n (%)	0	-	6 (8,6)	-	6 (5,2)	-
Antidiabetika, n (%)	2 (4,3)	-	5 (7,1)	-	7 (6,0)	-
Unbestimmte Phytotherapie und traditionelle Medizin, n (%)	1 (2,2)	-	4 (5,7)	-	5 (4,3)	-
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, n (%)	3 (6,5)	2 (16,7)	2 (2,9)	0	5 (4,3)	2 (14,3)

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

ATC-Klasse	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, n (%)	0	-	6 (8,6)	-	6 (5,2)	-
Herztherapeutika, n (%)	0	-	5 (7,1)	-	5 (4,3)	-
Hals- und Rachentherapeutika, n (%)	1 (2,2)	-	3 (4,3)	-	4 (3,4)	-
Urologika, n (%)	2 (4,3)	-	2 (2,9)	-	4 (3,4)	-
Nahrungsergänzungsmittel, n (%)	1 (2,2)	-	2 (2,9)	-	3 (2,6)	-
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)	1 (2,2)	-	2 (2,9)	-	3 (2,6)	-
Andere Gynäkologika, n (%)	2 (4,3)	1 (8,3)	1 (1,4)	0	3 (2,6)	1 (7,1)
Andere Mittel für das Nervensystem, n (%)	1 (2,2)	-	3 (4,3)	-	4 (3,4)	-
Aknemittel, n (%)	2 (4,3)	2 (16,7)	0	0	2 (1,7)	2 (14,3)
Antiepileptika, n (%)	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Antihypertensiva, n (%)	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-
Antiprotozoika, n (%)	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Antiseptika und Desinfektionsmittel, n (%)	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, n (%)	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Otologika, n (%)	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-

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

ATC-Klasse	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Stomatologische Mittel, n (%)	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Vasoprotektiva, n (%)	1 (2,2)	1 (8,3)	2 (2,9)	-	3 (2,6)	1 (7,1)
Alle weiteren therapeutischen Mittel, n (%)	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Antimykotika zur dermatologischen Anwendung, n (%)	2 (4,3)	-	0	-	2 (1,7)	-
Gichtmittel, n (%)	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Antihämorrhagika, n (%)	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc., n (%)	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Antipsoriatika, n (%)	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Calciumhomöostase, n (%)	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Diagnosemittel, n (%)	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabosia, Insektizide und Repellenzien, n (%)	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Andere dermatologische Mittel, n (%)	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Tonika, n (%)	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Emollientia und Hautschutzmittel, n (%)	1 (2,2)	1 (8,3)	2 (2,9)	0	3 (2,6)	1 (7,1)



In der Tabelle 4-165 sind die Begleitmedikationen nach ATC-Klassen der Studienpopulation der R1500-CI-1719 Langzeitstudie mit Ausnahme der lipidsenkenden Therapien dargestellt. Während der Studie erhielten in der NE-Gruppe 44/46 Patienten (95,7 %) (davon 12/12 jugendliche Patienten) und in der CE-Gruppe 63/70 Patienten (90,0 %) (davon 1/2 jugendliche Patienten) eine Begleitmedikation, die nicht zu den lipidsenkenden Therapien zu zählen ist. Analgetika erhielten dabei in der NE-Gruppe 19/46 Patienten (41,3 %) und in der CE-Gruppe 36/70 Patienten (51,4%).

In der NE-Gruppe wurden 12/46 Patienten (26,1 %) und in der CE-Gruppe 35/70 Patienten (50,0 %) mit Mitteln bei säurebedingten Erkrankungen behandelt. Impfungen erhielten 25/46 Patienten (54,3 %) in der NE-Gruppe und 22/70 Patienten (31,4 %) in der CE-Gruppe. Eine Therapie mit antibakteriellen Mitteln erhielten in der NE-Gruppe 17/46 Patienten (37,0 %) und in der CE-Gruppe 30/70 Patienten (42,9 %). Einzelne Patienten der jugendlichen Studienpopulation erhielten andere weitere Begleitmedikationen, die nicht zu den lipidsenkenden Therapien zählen, darunter Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen.

Die eingesetzten nicht-lipidsenkenden Begleitmedikationen waren insgesamt zwischen beiden Studiengruppen (Evinacumab-naive Patienten in der NE-Gruppe und Patienten, die zuvor bereits an einer Studie mit Evinacumab teilgenommen haben, in der CE-Gruppe) vergleichbar und wurden den Patienten während der Studie entsprechend des medizinischen Bedarfs zur Verfügung gestellt.

*Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation*

Tabelle 4-166: Bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set)

Protokollabweichung	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N =46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Patienten mit einer bedeutenden Protokollabweichung bei der Begleitmedikation, n (%)	2 (4,3)	-	7 (10,0)	-	9 (7,8)	-
Begleitende lipidsenkende Therapie, welche vor Screening nicht stabil war, n (%)	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Änderungen der lipidsenkenden Therapie, Nahrungsergänzungsmittel, rezeptfreie Therapien, von denen bekannt ist, Lipide zu beeinflussen oder von Apheresefrequenzen vor mind. Woche 24, n (%)	1 (2,2)	-	6 (8,6)	-	7 (6,0)	-
Änderung der Dosierung der Schilddrüsenhormonersatztherapie, die nicht mind. 12 Wochen vor dem Screening stabil war, n (%)	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-

In der Tabelle 4-166 sind bedeutende Protokollabweichungen bei der Begleitmedikation in der Studie R1500-CL-1719 dargestellt. Es kam insgesamt in der NE-Gruppe bei 2/46 Patienten (4,3 %) und in der CE-Gruppe bei 7/70 Patienten (10,0 %) zu einer bedeutenden Protokollabweichung bei der Begleitmedikation: Bei je 1/46 Patienten (2,2 %) in der NE-Gruppe und bei 6/70 Patienten (8,6 %) in der CE-Gruppe war die begleitende lipidsenkende Therapie vor dem Screening nicht stabil oder es kam zu Änderungen der lipidsenkenden Therapie, bei Nahrungsergänzungsmitteln, rezeptfreien Therapien, von denen bekannt ist, dass Lipide beeinflusst werden, oder der Frequenz von Apherese vor Studienwoche 24.

In der CE-Gruppe kam es außerdem bei 1/70 Patienten (1,4 %) zu einer Protokollabweichung hinsichtlich einer Änderung der Dosierung der Schilddrüsenhormonersatztherapie, die nicht mindestens 12 Wochen vor dem Screening stabil war. Bei den jugendlichen Patienten in beiden Studiengruppen gab es keine bedeutende Protokollabweichung, welche die Begleitmedikation betraf. Die Protokollabweichungen legen insgesamt nahe, dass auch während der Langzeitstudie R1500-CL-1719 Anpassungen der Begleittherapie vorgenommen wurden, wenn diese medizinisch notwendig waren.

#### *Begleitende nicht-pharmakologische lipidsenkende Therapien*

In Tabelle 4-162 sind die begleitenden nicht-pharmakologischen lipidsenkenden Therapien in der Langzeitstudie R1500-CL-1719 aufgeführt. In der NE-Gruppe erhielten 22/46 Patienten (47,8 %) und 23/70 Patienten (32,9 %) eine LA-Behandlung. In der Vorgeschichte unterzogen sich in der NE-Gruppe 7/46 Patienten (15,2 %) einer wöchentlichen und 14/46 Patienten (30,4 %) einer zweiwöchentlichen LA-Behandlung. In der CE-Gruppe waren 11/70 Patienten (15,7 %) unter einer wöchentlichen und 10/70 Patienten (14,3 %) unter einer zweiwöchentlichen LA-Behandlung in der Vorgeschichte. Eine vierwöchentliche Apherese-Frequenz in der Vorgeschichte traf auf 1 Patient (2,2 %) in der NE-Gruppe zu und auf 1 Patient (8,3 %) in der CE-Gruppe.

Die LA-Frequenz wurde während der Langzeitstudie bei insgesamt 14/45 Patienten in der Gesamtpopulation angepasst. Bei 12/14 Patienten konnte die Frequenz der Apherese verringert werden (Anpassung der Apherese-Frequenz von zweiwöchentlich auf alle 4 Wochen: 2/14 Patienten (1,7 %), wöchentlich auf zweiwöchentlich: 7/14 Patienten (6,0 %) und wöchentlich auf alle 4 Wochen: 3/14 Patienten (2,6 %)) und lediglich bei 2/14 Patienten erhöhte sich die Anzahl der Apherese-Behandlungen (von zweiwöchentlich auf wöchentlich: 2/14 Patienten (1,7 %)). Die Veränderungen der Apherese-Frequenzen in der Studie R1500-CL-1719 legen nahe, dass durch die Evinacumab-Behandlung die Patienten weniger häufig eine LA benötigten als ohne Evinacumab.



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

*Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien und Prozeduren*

Tabelle 4-167: Sonstige begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie R1500-CL-1719 (Safety Analysis Set)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
<b>Mindestens eine begleitende nicht-pharmakologische Therapie, n (%)</b>						
Ja, n (%)	15 (32,6)	4 (33,3)	38 (54,3)	0	53 (54,3)	4 (28,6)
<b>Untersuchungen, n (%)</b>						
Ja, n (%)	7 (15,2)	1 (8,3)	26 (37,1)	0	33 (28,4)	1 (7,1)
Angiokardiogramm	0	-	5 (7,1)	-	5 (4,3)	-
Angiogramm	1 (2,2)	-	2 (2,9)	-	3 (2,6)	-
Periphere Angiographie	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Prostatabiopsie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Hautbiopsie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Blutkultur	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Herzbelastungstest	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Herzkatheter	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Röntgen Thorax	1 (2,2)	-	3 (4,3)	-	4 (4,3)	-
Darmspiegelung	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Computertomographie	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Computertomographie des Abdomens	1 (2,2)	-	4 (5,7)	-	5 (4,3)	-
Computertomographie des Kopfes	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-

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

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Computertomographie des Herzens	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Computertomographie des Beckens	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Computertomographie des Thorax	1 (2,2)	-	2 (2,9)	-	3 (2,6)	-
Urinkultur	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Zahnuntersuchung	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Echokardiogramm	2 (4,3)	-	8 (11,4)	-	10 (8,6)	-
Elektrokardiogramm	0	-	4 (5,7)	-	4 (3,4)	-
Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Belastungselektrokardiogramm	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Gynäkologische Untersuchung	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Hämatologischer Test	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-
Kernspिनresonanztomographie	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Kernspिनresonanztomographie des Gehirns	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Kernspिनresonanztomographie der Gelenke	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Ösophagogastroduodenoskopie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Pränatales Screening	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Radioisotopenszintigraphie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-

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

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
SARS-CoV-2-Test	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Stress-Echokardiographie	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Ultraschall Doppler	2 (4,3)	-	3 (4,3)	-	5 (4,3)	-
Ultraschall des Abdomens	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Ultraschall der Leber	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Ultraschall der Vagina	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Ultraschall des Harnsystems	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Gefäßbildgewinnung	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Koloskopie	-	1 (8,3)	-	0	-	1 (7,1)
Gastrointestinaltrakt Röntgenaufnahme	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Gliedmaße Röntgenaufnahme	1 (2,2)	-	1 (2,2)	-	2 (1,7)	-
Becken und Hüfte Röntgenaufnahme	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe, n (%)</b>						
Ja, n (%)	12 (26,1)	4 (33,3)	25 (35,7)	0	37 (31,9)	4 (28,6)
Abszessdrainage	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Akrochordonexzision	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Beseitigung eines Aneurysmas	1 (2,2)	1 (8,3)	0	0	1 (0,9)	1 (7,1)
Angioplastie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Aortenklappenwiederherstellung	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Aortenklappenersatz	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-

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

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Apherese	1 (2,2)	1 (8,3)	1 (1,4)	0	2 (1,7)	1 (7,1)
Arterielle Bypass Operation	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Operation einer arteriovenösen Fistel	1 (2,2)	1 (8,3)	2 (2,9)	0	3 (2,6)	1 (7,1)
Überkronungsverfahren	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Einsetzen eines Herzschrittmachers	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Herzrehabilitationstherapie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Entfernung eines Zentralvenenkatheters	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Kontinuierlich positiver Druck der Atemwege	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Kühlungstherapie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Einführung eines Stents in einer Koronararterie	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Koronar-Bypass	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-
Kryotherapie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Kosmetische Zahnbehandlung	1 (2,2)	1 (8,3)	0	0	1 (0,9)	1 (7,1)
Operation am Augenlid	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Inzisionale Drainage	1 (2,2)	1 (8,3)	0	0	1 (0,9)	1 (7,1)
Intraokuläres Linsenimplantat	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Gelenkdebridement	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Dickdarm-Polypektomie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-

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

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Mitralklappenersatz	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Myomektomie	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Nageloperation	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Perkutane Intervention an einer Koronararterie	0	-	3 (4,3)	-	3 (2,6)	-
Operation einer peripheren Arterie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Endarteriektomie einer peripheren Arterie	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Operation an einem peripheren Nerv	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Physiotherapie	1 (2,2)	-	1 (1,4)	-	2 (1,7)	-
Plasmapherese	0	-	2 (2,9)	-	2 (1,7)	-
Therapie mit positivem Atemwegsdruck	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Wiederbelebung	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Exzision einer Hautläsion	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Operation der Haut	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Wirbelsäulenstütze	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Anlage einer Schiene	1 (2,2)	-	0	-	1 (0,9)	-
Zahnextraktion	2 (4,3)	-	1 (1,4)	-	3 (2,6)	-
Zahnreparatur	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Trabekuloplastie	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-

---

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

---

Systemorganklasse (SOC) Preferred Terms	New Evinacumab (NE)		Continue Evinacumab (CE)		Gesamtpopulation	
	NE gesamt (N = 46)	NE Jugendliche (N = 12)	CE gesamt (N = 70)	CE Jugendliche (N = 2)	Gesamtpopulation (N = 116)	Jugendliche Gesamt (N = 14)
Gefäßentnahme	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Entfernung eines Weisheitszahns	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-
Wundbehandlung	0	-	1 (1,4)	-	1 (0,9)	-

In der Tabelle 4-167 sind die begleitenden nicht-pharmakologischen Therapien und Prozeduren dargestellt, welche die Patienten während der Studie R1500-CL-1719 erhielten. Es kam insgesamt in der NE-Gruppe bei 15/46 Patienten (32,6 %) und in der CE-Gruppe bei 38/70 Patienten (54,3 %) zur Anwendung von begleitenden nicht-pharmakologischen Therapien bzw. Prozeduren. Untersuchungen wurden in der NE-Gruppe bei 7/46 Patienten (15,2 %) und in der CE-Gruppe bei 26/70 Patienten (37,1 %) durchgeführt. Chirurgische und medizinische Eingriffe wurden in der NE-Gruppe bei 12/46 Patienten (26,1 %) und bei 25/70 Patienten (35,7 %) der CE-Gruppe durchgeführt.

### ***Zeitraum und Datenschnitte***

Der erste Patient wurde am 13. März 2018 in die Studie R1500-CL-1719 aufgenommen. Der im Dossier dargelegte finale Datenschnitt („*database lock date*“) der Langzeitstudie wurde am 25. Mai 2023 vorgenommen. Der letzte Patient schloss am 13. April 2023 die Studie ab.

### ***Analysepopulationen***

#### ***Safety Analysis Set (SAF)***

Das SAF wird für die Analyse der Exposition/Compliance, Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder einen Teil einer Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

#### ***Efficacy Analysis Set***

Das SAF wird für die Analyse der Wirksamkeit berücksichtigt.

#### ***Pharmacokinetic Analysis Set (PK)***

Das PK-Set umfasst alle behandelten Patienten, die ein beliebiges Studienmedikament erhalten haben und für die mindestens ein Ergebnis nach der ersten Dosis des Studienmedikaments vorliegt.

#### ***Anti-Evinacumab Antibody Analysis Set (ADA)***

Das ADA-Set umfasst alle behandelten Patienten, die eine beliebige Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens ein Ergebnis nach der ersten Dosis des Studienmedikaments vorliegt.

## **Patientencharakteristika**

### ***Demografische Charakteristika zur Baseline***

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline der R1500-CL-1719-Studie ist in Tabelle 4-160 dargestellt. Insgesamt wurden 116 Patienten, davon 14 Jugendliche in die Langzeitstudie eingeschlossen und behandelt. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten bei Studienbeginn betrug 38,8 Jahre (SD = 15,92; Median = 39,0), mit einer Altersspanne von 12 bis 75 Jahren. Insgesamt gehörten 14/116 Patienten (12,1 %) zur Alterskategorie der  $\geq 12$ - bis  $< 18$ -Jährigen und 65/116 Patienten (56,0 %) zur Alterskategorie der  $\geq 18$ - bis 45-Jährigen. In der NE-Gruppe verteilten sich die Geschlechter auf

26/46 männliche (56,5 %) und 20/46 weibliche Patienten (43,5 %) und in der CE-Gruppe auf 33/70 männliche (47,1 %) und 37/70 weibliche Patienten (52,9 %).

Die Patienten der Langzeitstudie waren außerdem überwiegend weiß (80/116 Patienten, 69,0 %). 12/116 Patienten (10,3 %) waren asiatischer Herkunft. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (100/116 Patienten, 86,2 %). Das Durchschnittsgewicht der in der Studie R1500-CL-1719 eingeschlossenen Patienten betrug zu Studienbeginn 73,1 kg (SD = 20,78; Median = 70,2), die Durchschnittsgröße lag bei 168,1 cm (SD = 10,43; Median = 167,8) und der mittlere Body Mass Index (BMI) bei 25,7 kg/m<sup>2</sup> (SD = 5,82; Median = 24,3). Insgesamt waren die Studiengruppen zu Studienbeginn hinsichtlich der demografischen Charakteristika vergleichbar.

### ***Krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline***

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist für die gesamte Population der R1500-CL-1719-Studie in Tabelle 4-161 dargestellt. Die Patienten konnten entweder aufgrund einer HoFH-Diagnose anhand von klinischen Parametern oder anhand einer vor Studienbeginn durchgeführten Genotypisierung an der Studie teilnehmen. 85/116 Patienten (73,3 %), davon 11/14 Jugendlichen (78,6 %), wurden durch Genotypisierung diagnostiziert und 31/116 Patienten (26,7 %), davon 3/14 Jugendliche (21,4 %), anhand von klinischen Kriterien.

Die durchschnittliche Zeit, die zu Studienbeginn seit der HoFH-Diagnose vergangen war, betrug für die gesamte Studienpopulation 15,16 Jahre (SD = 12,980; Median = 11,42) und 9,69 Jahre (SD = 4,297; Median = 11,09) bei den Jugendlichen. Da bei der HoFH aufgrund der krankheitsspezifisch extrem erhöhten LDL-C-Spiegel schnellstmöglich nach Diagnosestellung eine adäquate lipidsenkende Therapie einzuleiten ist, ist davon auszugehen, dass bei den betroffenen Patienten umgehend nach der Diagnosestellung eine entsprechende Therapie begonnen wird (6, 7). Die Zeit seit der Diagnose spiegelt also für diese Patientenpopulation annäherungsweise den Zeitraum wider, den die Patienten bereits eine lipidsenkende Therapie erhalten. Da die Diagnose in der Studienpopulation im Median 11,42 Jahre zurücklag, ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung der Prüfarzte (Tabelle 4-162) davon auszugehen, dass über die Zeit seit der Diagnose bei den Studienteilnehmern bereits eine Optimierung des individuellen Therapieregimes erfolgt war und sie somit bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten.

### ***Genotypisierung der eingeschlossenen HoFH-Patienten***

Die HoFH wird durch Mutationen in den vier Genen *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* und/oder *LDLRAP1* ausgelöst, welche stets eine Beeinträchtigung der LDL-Aufnahme über den LDL-Rezeptor zur Folge haben. Die Mutationen können dabei homozygot, compound heterozygot oder doppelt heterozygot auftreten (6).

Alle Patienten der R1500-CL-1719-Studie 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 Heterozygote. In der Gesamtpopulation der Langzeitstudie wurden 55/116 Patienten (47,4 %) als homozygot identifiziert, davon 6/14 jugendlichen Patienten (42,9 %). 41/116 Patienten (35,3 %) waren compound heterozygot, davon 7/14 jugendlichen Patienten (50,0 %), und 1/116 Patienten (0,9 %) war heterozygot. Bei 17/116 Patienten (14,7 %) wurden andere Genotypen festgestellt.

Dabei traten bei den Patienten homozygote Mutationen im *LDLR*-Gen (22/46 Patienten (47,8 %) in der NE-Gruppe und 31/70 Patienten (44,3 %) in der CE-Gruppe) oder im *LDLRAP1*-Gen (0/46 Patienten in der NE-Gruppe und 2/70 Patienten (2,9 %) in der CE-Gruppe) auf. Eine compound heterozygote Mutation trat in der Studienpopulation innerhalb des *LDLR*-Gens auf (18/46 Patienten (39,1 %) in der NE-Gruppe und 23/70 Patienten (32,9 %) in der CE-Gruppe). Ein heterozygoter Genotyp kam bei den Patienten unter Beteiligung des *LDLR*-Gens und des *APOB*-Gens vor (1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe).

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).

Ein null/null-Genotyp wurde in der Studienpopulation bei Trägern einer homozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (10/46 Patienten (21,7 %) in der NE-Gruppe und 15/70 Patienten (21,4 %) in der CE-Gruppe), einer homozygoten Mutation im *LDLRAP1*-Gen (1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe) bzw. einer compound heterozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (3/46 Patienten (6,5 %) in der NE-Gruppe und 8/70 Patienten (11,4 %) in der CE-Gruppe) festgestellt. Bei diesen Patienten lagen somit Belege für eine minimale Restaktivität des LDL-R von < 15 % vor.

Eine negativ/negativ-Mutation wurde ebenfalls bei Trägern einer homozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (8/46 Patienten (17,4 %) in der NE-Gruppe und 9/70 Patienten (12,9 %) in der CE-Gruppe), einer homozygoten Mutation im *LDLRAP1*-Gen (2/70 Patienten (2,9 %) in der CE-Gruppe) bzw. einer compound heterozygoten Mutation im *LDLR*-Gen (1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe) identifiziert. Bei diesen Patienten lagen somit Mutationen vor, die nahelegten, dass die Patienten nicht über einen funktionalen LDL-R verfügten.

Somit lag bei einem großen Teil der Studienpopulation der R1500-CL-1719-Studie eine Mutation vor, die mit einer besonders schweren Ausprägung der HoFH in Verbindung steht (null/null-Genotyp: 36/116 Patienten (31,0 %); negativ/negativ-Genotyp: 19/116 Patienten (16,4 %)).

### *Blutlipide zur Baseline*

Die Baseline-Werte der NE-Gruppe entsprechen dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in dieser Studie (R1500-CL-1719). Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).

In der Langzeitstudie R1500-CL-1719 betrug der mittlere berechnete LDL-C-Wert aller eingeschlossenen Patienten des Safety Analysis Set zur Baseline 261,0 mg/dl (SD = 160,05; Median = 212,0). Der mittlere berechnete LDL-C-Wert zur Baseline lag für die NE-Gruppe bei 269,4 mg/dl (SD = 121,75; Median = 263,0) und unter den Jugendlichen bei 305,4 mg/dl (SD = 93,00; Median = 303,5). In der CE-Gruppe lag dieser Wert bei 255,6 mg/dl (SD = 181,09; Median = 197,5) und unter den Jugendlichen bei 270,5 mg/dl (SD = 184,55; Median = 270,5). Damit wiesen die Patienten beider Studiengruppen zur Baseline, also vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab, vergleichbar hohe LDL-C-Plasmaspiegel auf. Alle weiteren gemessenen Lipidparameter zur Baseline unterschieden sich ebenfalls nicht wesentlich zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 4-162). Gemessen wurden Apo-B, Apo-A1, das Verhältnis Apo-B/Apo-A1, HDL-C, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Nüchtern-Triglyceride und Lp(a).

### *Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren*

In der NE-Gruppe lag bei 45/46 Patienten (97,8 %) eine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren vor und in der CE-Gruppe bei 66/70 Patienten (94,3 %). In der NE-Gruppe wiesen 20/46 Patienten (43,5 %) und 12/12 jugendlichen Patienten (100 %) eine KHK bzw. 5/46 Patienten (10,9 %) ein koronares Risikoäquivalent einer KHK auf. In der CE-Gruppe lag die Anzahl der Patienten mit einer KHK bei 38/70 Patienten (54,3 %) bzw. lag bei 14/70 Patienten (20,0 %) ein koronares Risikoäquivalent vor.

Die NE-Gruppe unterteilte sich in 24/46 Patienten (52,5 %), davon 9/12 Jugendliche (75,0 %), mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und 22/46 Patienten (47,8 %), davon 3/25 Jugendliche (25,0 %), mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko. In der CE-Gruppe verteilte sich die entsprechende Einstufung in 29/70 Patienten (41,4 %), davon 2/2 Jugendlichen (100 %), mit einem hohen und in 41/70 Patienten (58,6 %) mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko. Eine primäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung erfolgte in der NE-Gruppe bei 26/46 Patienten (56,5 %) und in der CE-Gruppe bei 29/70 Patienten (41,4 %). Eine sekundäre Prävention eines kardiovaskulären Ereignisses war in der NE-Gruppe bei 20/46 Patienten (43,5 %) und in der CE-Gruppe bei 41/70 Patienten (58,6 %) erforderlich. Insgesamt zeigte sich, dass sich die Patienten der NE-Gruppe und CE-Gruppe hinsichtlich der Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn (vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab) sehr ähnlich waren und es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Studiengruppen gab.

Die Studienteilnehmer zeigten zu Beginn der R1500-CL-1719-Studie zusammenfassend betrachtet die für die HoFH charakteristischen, stark erhöhten LDL-C-Spiegel, trotz einer bereits zu Studienbeginn erfolgten maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Dies zeigt, dass es sich bei der Studienpopulation der Studie R1500-CL-1719 ausschließlich um Patienten handelte, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung, mit oder ohne Lipoprotein-Apherese, ausgeschöpft worden waren. Darunter waren auch zahlreiche Patienten mit Genotypen, die mit einer besonders schweren Ausprägung der HoFH assoziiert sind.

### ***Charakteristika der Behandlung mit Evinacumab***

Eine Übersicht der behandlungsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-162 dargestellt.

Die Anzahl und Dauer der Infusionen der Studienmedikation war im Allgemeinen in beiden Behandlungsgruppen gleich: Die mittlere Anzahl der Infusionen betrug in der NE-Gruppe 27,59 Infusionen (SD = 10,021; Median = 24,00) und in der CE-Gruppe 28,76 Infusionen (SD = 10,611; Median = 27,00). Die mittlere Infusionsdauer in der NE-Gruppe war mit 61,07 min (SD = 2,530; Median = 60,02) ähnlich wie in der CE-Gruppe mit 61,22 min (SD = 3,011; Median = 60,11), ebenso wie die mittlere Anzahl der Tage zwischen den Infusionen (NE-Gruppe: 30,80 Tage (SD = 5,292); CE-Gruppe: 31,74 Tage (SD = 7,929)).

Infusionsunterbrechungen traten sowohl in der NE-Gruppe als auch in der CE-Gruppe auf. Bei je 2/46 Patienten (4,3 %) der NE-Gruppe wurde die Infusion aufgrund einer Nebenwirkung der Behandlung bzw. wegen eines Equipment-Fehlers unterbrochen. Bei 1/46 Patienten (2,2 %) wurde eine Infusionsunterbrechung aufgrund anderer Gründe dokumentiert. In der CE-Gruppe kam es bei 1/70 Patienten (1,4 %) zu einer Infusionsunterbrechung aufgrund einer Nebenwirkung der Behandlung, eines Equipment-Fehlers bzw. anderer Gründe. Trotz der Infusionsunterbrechungen wurde in allen Fällen die volle Dosis des Studienmedikaments verabreicht. In der gesamten Langzeitstudie war der Anteil der Patienten mit unterbrochenen Infusionen insgesamt gering (< 10 %) und die Infusionen wurden bei allen Patienten erfolgreich abgeschlossen.

## **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;
- Veränderung von Apo-B, gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline
- Veränderung von weiteren Blutlipiden (TC, Non-HDL-C, TG, gemessen als prozentuale und absolute Veränderung relativ zur Baseline.

### **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 Open-Label-Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden 116 Patienten in 38 Studienzentren in 12 verschiedenen Ländern in die Studie eingeschlossen und behandelt. Insgesamt 50 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 Langzeitstudie waren außerdem überwiegend weiß (80/116 Patienten, 69,0 %).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Open-Label-Langzeitstudie R1500-CL-1719 auf den deutschen Versorgungskontext ist hoch. So wurden alle eingeschlossenen Patienten in 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 HoFH-Patienten im deutschen Versorgungskontext vereinbar (4, 6, 10). Die meisten Patienten, für die eine Lipoprotein-Apherese im Sinne der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie notwendig war, haben in einer der europäischen EAS-Leitlinie entsprechenden Frequenz von einmal pro Woche (wöchentliche Apherese-Frequenz in der Vorgeschichte Gesamtpopulation: 18/116 Patienten (15,5 %); wöchentliche Apherese-Frequenz während der Studie Gesamtpopulation: 20/116 Patienten (17,2 %)) oder einmal alle zwei Wochen (zweiwöchentliche Apherese-Frequenz in der Vorgeschichte Gesamtpopulation: 24/116 Patienten (20,70 %); zweiwöchentliche Apherese-Frequenz während der Studie Gesamtpopulation: 31/116 Patienten (26,7 %)) diese Behandlung erhalten (4, 6). 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 medikamentöse lipidsenkende Begleittherapie enthielt, wie in Deutschland üblich, bei den meisten Patienten Statine (Gesamtpopulation: 106/116 Patienten (91,4 %); Jugendliche Gesamt: 14/14 Patienten (100,0 %)), Ezetimib (Gesamtpopulation: 99/116 Patienten (85,3 %); Jugendliche Gesamt: 14/14 Patienten (100,0 %)) und einen PCSK9-Inhibitor (Gesamtpopulation: 72/116 Patienten (62,1 %); Jugendliche Gesamt: 6/14 Patienten (42,9 %)) (13). Hierbei ist hervorzuheben, dass sich die Wirksamkeit von Evolocumab und Alirocumab bei HoFH-Patienten nicht unterscheidet und lediglich aus juristischen Gründen basierend auf dem jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiet ausschließlich Evolocumab bei HoFH-Patienten in Deutschland zum Einsatz kommt (23-25).

Lomitapid ist zwar nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird allerdings dennoch in Einzelfällen bei HoFH-Patienten in Deutschland angewendet (13). Lomitapid/ bzw. Lomitapid mesilat kam in der R1500-CL-1719-Studie bei 21/116 Patienten (18,1 %) bzw. 6/116 Patienten (5,2 %) zum Einsatz. Bis auf Probucol, welches lediglich 3/116 Patienten (2,6 %) erhielten, stehen alle weiteren Medikamente, die als begleitende lipidsenkende Therapie in der R1500-CL-1719-Studie eingesetzt wurden (u.a. Omega-3-Fettsäuren, Colesevelam, Colestilan, Fischöl) auch in Deutschland zur Verfügung.

Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer war laut Studienprotokoll über den gesamten Studienzeitraum stabil zu halten. 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 dieser Umstand der realen Versorgungssituation in Deutschland. Wie eine Auswertung der Protokollabweichungen zeigte, wurde dennoch analog zu einer realen Versorgungssituation eine Anpassung des Therapieregimes vorgenommen, wenn eine Veränderung der Begleittherapie medizinisch notwendig war.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-168: 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-1719	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine offene Phase 3-Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab bei Patienten mit HoFH ab 12 Jahren. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben, wurden alle Patienten während der Behandlungsphase mit Evinacumab behandelt. Die Studiengruppen (NE-Gruppe und CE-Gruppe) wurden zeitlich parallel verfolgt und sind miteinander vergleichbar.

Da es sich bei der Studie R1500-CL-1719 um eine offene Studie 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 könnten. Aufgrund der fehlenden

Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-169: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
<b>Mortalität</b>	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit ≥ 30 % bzw. ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	X <sup>2</sup>	-
	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Laborparametrisch ermittelter LDL-C-Plasmaspiegel	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 160 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 120-130 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
	Anteil der Patienten, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
	Lipoprotein-Apherese erfüllen	(Sekundärprävention)		
	Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X <sup>2</sup>	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		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 <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardised MedDRA Queries (SMQ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen;</li> </ul>	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>



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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes;</li> <li>Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen.</li> </ul>		
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
X: Endpunkt wurde erhoben; X <sup>1</sup> : primärer Endpunkt; X <sup>2</sup> : sekundärer Endpunkt; X <sup>S</sup> : Sicherheitsendpunkt; X <sup>P</sup> : 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 4-170: Operationalisierung des Endpunkts LDL-C-Reduktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></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 der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 57, 85, 113 und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 7</math> 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><b>Datenanalyse</b></p> <p><i>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 72, 96 und 120 relativ zur Baseline</i></p> <p>Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes relativ zur Baseline ist definiert als:  <math>100 \times (\text{LDL-C-Wert} - \text{LDL-C-Wert zur Baseline}) / \text{LDL-C-Wert zur Baseline}</math>.</p> <p>Für Patienten, die zuvor nicht an einer Studie mit Evinacumab teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</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 den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zu generieren, sofern dies angemessen war, mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur Nüchtern-TG-Messungen werden in die Analyse einbezogen;</li> <li>• TG-Messungen mit fehlendem Nüchternstatus wurden von den Analysen ausgeschlossen;</li> <li>• Am Tag der Lipoprotein-Apherese wurden alle Lipidwerte, die nach der Lipoprotein-Apherese für den jeweiligen Messzeitpunkt erhoben wurden, von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</li> </ul>

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 oben genannten Zeitfensters für die Wirksamkeitsanalyse ermittelt wurde.

Die beobachtete prozentuale und absolute Veränderung der Lipidparameter (z. B. LDL-C, Apo-B, TG usw.) wurden für jeden Besuch und nach Patientengruppe jeweils für die Patienten des SAF und für die Teilpopulation der jugendlichen Patienten des SAF zusammengefasst. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

*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 4-171: 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF analysiert und berichtet wurden. Aufgrund der fehlenden Verblindung und 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 (Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt LDL-C-Reduktion - gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LDL-C- berechnet (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>					
LDL-C berechnet (mg/dl)	n	45	70	12	2
	MW (SD)	269,4 (121,75)	255,6 (181,09)	305,4 (93,00)	270,5 (184,55)
	Median	263,0	197,5	303,5	270,5
	Min; Max	78; 559	39; 907	172; 428	140; 401
<b>Woche 72</b>					
LDL-C berechnet (mg/dl)	n	41	51	12	2
	MW (SD)	134,5 (68,74)	130,5 (107,32)	135,5 (51,53)	131,0 (55,15)
	Median	120,0	107,0	149,0	131,0
	Min; Max	50; 321	20; 551	52; 214	92; 170
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	41	51	12	2
	MW (SD)	-135,7 (95,64)	-134,5 (140,47)	-169,9 (77,03)	-139,5 (239,71)
	Median	-138,0	-106,0	-163,5	-139,5
	Min; Max	-381; 24	-503; 137	-308; -23	-309; 30
Prozentuale Veränderung	n	41	51	12	2
	MW (SD)	-47,03 (21,259)	-43,67 (38,043)	-54,60 (17,901)	-27,81 (69,640)

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

LDL-C- berechnet (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
relativ zur Baseline	Median	-50,27	-55,46	-58,34	-27,81
	Min; Max	-76,4; 13,6	-91,7; 124,5	-72,6; -12,8	-77,1; 21,4
<b>Woche 96</b>					
LDL-C berechnet (mg/dl)	n	26	41	4	1
	MW (SD)	127,6 (50,44)	138,1 (100,18)	114,0 (24,81)	103,0 (n.b.)
	Median	121,5	103,0	118,5	103,0
	Min; Max	50; 274	22; 435	80; 139	103; 103
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-148,9 (106,32)	-120,8 (141,69)	-154,8 (107,25)	-298,0 (n.b.)
	Median	-120,0	-81,0	-128,0	-298,0
	Min; Max	-376; -14	-472; 147	-306; -57	-298; -298
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-48,77 (15,929)	-31,44 (65,356)	-53,44 (15,946)	-74,31 (n.b.)
	Median	-51,23	-49,30	-54,56	-74,31
	Min; Max	-75,4; -17,9	-88,2; 277,4	-71,5; -33,1	-74,3; -74,3
<b>Woche 120</b>					
LDL-C berechnet (mg/dl)	n	15	24	4	1
	MW (SD)	140,6 (74,05)	153,7 (130,47)	98,5 (49,51)	94,0 (n.b.)
	Median	136,0	108,5	89,0	94,0
	Min; Max	52; 277	37; 538	52; 164	94; 94

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

LDL-C- berechnet (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-154,8 (91,53)	-118,5 (152,22)	-170,3 (100,91)	-307,0 (n.b.)
	Median	-138,0	-100,5	-129,5	-307,0
	Min; Max	-320; -32	-452; 139	-320; -102	-307; -307
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-51,02 (18,659)	-21,90 (81,364)	-62,29 (14,888)	-76,56 (n.b.)
	Median	-52,59	-49,69	-65,97	-76,56
	Min; Max	-74,8; -18,1	-85,8; 262,3	-74,8; -42,5	-76,6; -76,6
<p>a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p>					

Die berechneten mittleren LDL-C-Werte zur Baseline, Woche 72, 96 und 120 sowie deren absolute und prozentuale Veränderung über den Verlauf der Studie sind in Tabelle 4-172 für das Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert in der Gesamtpopulation für die NE-Gruppe 269,4 mg/dl (SD = 121,75; Median = 263,0) und in der CE-Gruppe 255,6 mg/dl (SD = 181,09; Median = 197,5). Damit wiesen die Patienten beider Gruppen zur Baseline trotz Ausschöpfung einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie im Mittel einen vergleichbaren, stark erhöhten LDL-C-Wert auf. In der Teilpopulation der jugendlichen Studienteilnehmer betrug der berechnete mittlere LDL-C-Wert zur Baseline in der NE-Gruppe 305,4 mg/dl (SD = 93,00; Median = 303,5) und in der CE-Gruppe 270,5 mg/dl (SD = 184,55; Median = 270,5) und war damit ebenfalls jeweils stark erhöht.

In der Gesamtpopulation sank der LDL-C-Wert nach 72 Wochen Behandlung mit Evinacumab in der NE-Gruppe auf einen durchschnittlichen Wert von 134,5 mg/dl (SD = 68,74; Median = 120,0) ab, was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -135,7 mg/dl (SD = 95,64; Median = -138,0) bzw. -47,03 % (SD = 21,259; Median = -50,27) entspricht. In der CE-Gruppe verringerte sich der durchschnittliche LDL-C-Wert auf 130,5 mg/dl (SD = 107,32; Median = 107,0), was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -134,5 mg/dl (SD = 140,47; Median = -106,0) bzw. -43,67 % (SD = 38,043; Median = -55,46) entspricht.

In der Woche 96 betrug der durchschnittliche LDL-C-Wert in der NE-Gruppe 127,6 mg/dl (SD = 50,44; Median = 121,5), was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -148,9 mg/dl (SD = 106,32; Median = -120,0) bzw. -48,77 % (SD = 15,929; Median = -51,23) entspricht. Zum gleichen Zeitpunkt wiesen die Patienten der CE-Gruppe einen durchschnittlichen LDL-C-Wert von 138,1 mg/dl (SD = 100,18; Median = 103,0) auf und erreichten eine durchschnittliche LDL-C-Reduktion von -120,8 mg/dl (SD = 141,69; Median = -81,0) bzw. -31,44 % (SD = 65,356; Median = -49,30).

Auch in der Woche 120 wurde der LDL-C-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in beiden Gruppen der Gesamtpopulation gesenkt. So wiesen die Patienten der NE-Gruppe einen durchschnittlichen LDL-C-Wert von 140,6 mg/dl (SD = 74,05; Median = 136,0) auf, was einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von -154,8 mg/dl (SD = 91,53; Median = -138,0) bzw. -51,02 % (SD = 18,659; Median = -52,59) entspricht. In der CE-Gruppe lag der durchschnittliche LDL-C-Wert bei 153,7 mg/dl (SD = 130,47; Median = 108,5). Damit wurde eine durchschnittliche LDL-C-Reduktion von -118,5 mg/dl (SD = 152,22; Median = -100,5) bzw. -21,90 % (SD = 81,364; Median = -49,69) in Relation zur Baseline erreicht.

In der Teilpopulation der jugendlichen Patienten konnten die LDL-C-Werte in einer ähnlichen Größenordnung kontinuierlich während der Langzeitstudie gesenkt werden (vgl. Tabelle 4-172). Die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 weisen somit darauf hin, dass die LDL-C-Reduktion unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie sowohl bei erwachsenen als auch jugendlichen HoFH-Patienten über einen Zeitraum von 120 Wochen hinweg stabil bestehen bleibt. Diese

bedeutsame Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27, 43).

#### 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 4-173: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung weiterer Blutlipide – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und TG 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. Die Probenentnahmen erfolgten während der OLTP der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 57, 85, 113 und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 7</math> Tagen). Der exakte Wert des jeweiligen Blutlipids wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</p> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p><b>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 72, 96 und 120 relativ zur Baseline</b></p> <p>Die prozentuale Veränderung weiterer Blutlipide relativ zur Baseline ist definiert als:  <math>100 \times (\text{Lipidwert-Wert} - \text{Lipidwert zur Baseline}) / \text{Lipidwert zur Baseline}</math>.</p> <p>Für Patienten, die zuvor nicht an einer Studie mit Evinacumab teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</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 den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zu generieren, sofern dies angemessen war, mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur Nüchtern-TG-Messungen werden in die Analyse einbezogen;</li> <li>• TG-Messungen mit fehlendem Nüchternstatus wurden von den Analysen ausgeschlossen;</li> <li>• Am Tag der Lipoprotein-Apherese wurden alle Lipidwerte, die nach der Lipoprotein-Apherese für den jeweiligen Messzeitpunkt erhoben wurden, von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</li> </ul>



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 oben genannten Zeitfensters für die Wirksamkeitsanalyse ermittelt wurde.

Die beobachtete prozentuale und absolute Veränderung der Lipidparameter (z. B. LDL-C, Apo-B, TG usw.) wurden für jeden Besuch und nach Patientengruppe für die Studie für die Patienten des SAF und für die Teilpopulation der jugendlichen Patienten für die Patienten in der SAF erneut zusammengefasst. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

*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 4-174: 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Blutlipide anhand des Non-HDL-C-Wertes, Gesamtcholesterin-Wertes und TG-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

**Veränderung weiterer Blutlipide****Prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C (Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Non-HDL-C (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>					
Non-HDL-C (mg/dl)	n	45	70	12	2
	MW (SD)	290,6 (121,34)	277,2 (184,23)	320,6 (96,66)	301,5 (164,76)
	Median	293,0	215,5	320,0	301,5
	Min; Max	97; 578	56; 945	181; 453	185; 418
<b>Woche 72</b>					
Non-HDL-C (mg/dl)	n	41	51	12	2
	MW (SD)	144,2 (69,41)	140,4 (109,89)	143,5 (52,55)	137,5 (54,45)
	Median	128,0	115,0	156,5	137,5
	Min; Max	55; 328	25; 576	57; 223	99; 176
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	41	51	12	2
	MW (SD)	-147,3 (96,61)	-147,3 (141,28)	-177,1 (79,23)	-164,0 (219,20)
	Median	-143,0	-116,0	-168,5	-164,0
	Min; Max	-400; 15	-532; 139	-326; -27	-319; -9
Prozentuale Veränderung	n	41	51	12	2
	MW (SD)	-47,82 (19,673)	-45,77 (34,209)	-54,20 (17,108)	-40,59 (50,523)

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

Non-HDL-C (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
relativ zur Baseline	Median	-51,78	-53,97	-57,13	-40,59
	Min; Max	-75,8; 7,7	-90,4; 111,9	-72,0; -14,3	-76,3; -4,9
<b>Woche 96</b>					
Non-HDL-C (mg/dl)	n	26	41	4	1
	MW (SD)	139,9 (53,09)	147,1 (102,36)	119,8 (25,37)	110,0 (n.b.)
	Median	130,0	110,0	124,5	110,0
	Min; Max	58; 286	29; 449	85; 145	110; 110
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-162,3 (106,79)	-133,6 (144,18)	-162,8 (113,68)	-308,0 (n.b.)
	Median	-133,0	-98,0	-133,0	-308,0
	Min; Max	-395; -27	-496; 148	-324; -61	-308; -308
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-50,00 (14,421)	-35,32 (57,606)	-53,43 (15,695)	-73,68 (n.b.)
	Median	-52,90	-51,61	-54,26	-73,68
	Min; Max	-74,8; -25,0	-87,5; 250,8	-71,5; -33,7	-73,7; -73,7
<b>Woche 120</b>					
Non-HDL-C (mg/dl)	n	15	24	4	1
	MW (SD)	150,4 (75,65)	163,2 (133,81)	104,8 (50,87)	99,0 (n.b.)
	Median	144,0	117,5	95,5	99,0
	Min; Max	57; 285	42; 553	57; 171	99; 99

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

Non-HDL-C (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-165,3 (94,42)	-128,9 (157,77)	-177,8 (106,52)	-319,0 (n.b.)
	Median	-143,0	-107,0	-134,0	-319,0
	Min; Max	-336; -42	-476; 144	-336; -107	-319; -319
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-51,31 (17,161)	-26,19 (72,092)	-61,75 (14,576)	-76,32 (n.b.)
	Median	-52,25	-48,89	-65,31	-76,32
	Min; Max	-74,2; -22,6	-84,5; 242,4	-74,2; -42,2	-76,3; -76,3
<p>a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p>					

In der Tabelle 4-175 sind die Ergebnisse der Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Non-HDL-C relativ zur Baseline für das Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert in der NE-Gruppe 290,6 mg/dl (SD = 121,34; Median = 293,0) und in der CE-Gruppe 277,2 mg/dl (SD = 184,23; Median = 215,5). Der Non-HDL-C-Wert der Patienten beider Studiengruppen war damit zur Baseline vergleichbar. In der Teilpopulation der jugendlichen Studienteilnehmer betrug der berechnete mittlere Non-HDL-C-Wert zur Baseline in der NE-Gruppe 320,6 mg/dl (SD = 96,66; Median = 320,0) und in der CE-Gruppe 301,5 mg/dl (SD = 164,76; Median = 301,5).

In der Gesamtpopulation sank der Non-HDL-C-Wert in Woche 72 in der NE-Gruppe auf einen durchschnittlichen Wert von 144,2 mg/dl (SD = 69,41; Median = 128,0) ab, was im Vergleich zur Baseline einer durchschnittlichen Non-HDL-C-Reduktion von -147,3 mg/dl (SD = 96,61; Median = -143,0) bzw. -47,82 % (SD = 19,673; Median = -51,78) entspricht. In der CE-Gruppe verringerte sich der durchschnittliche Non-HDL-C-Wert auf 140,4 mg/dl (SD = 109,89; Median = 115,0). Dies entspricht einer durchschnittlichen Non-HDL-C-Reduktion von -147,3 mg/dl (SD = 141,28; Median = -116,0) bzw. -45,77 % (SD = 34,209; Median = -53,97).

In der Woche 96 entsprach der durchschnittliche Non-HDL-C-Wert in der NE-Gruppe 139,9 mg/dl (SD = 53,09; Median = 130,0), was einer durchschnittlichen Non-HDL-C-Reduktion von -162,3 mg/dl (SD = 106,79; Median = -133,0) bzw. -50,00 % (SD = 14,421; Median = -52,90) entspricht. Zum gleichen Zeitpunkt wiesen die Patienten der CE-Gruppe einen durchschnittlichen Non-HDL-C-Wert von 147,1 mg/dl (SD = 102,36; Median = 110,0) auf und erreichten eine durchschnittliche Non-HDL-C-Reduktion von -133,6 mg/dl (SD = 144,18; Median = -98,0) bzw. -35,32 % (SD = 57,606; Median = -51,61).

Auch in der Woche 120 wurde der Non-HDL-C-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in beiden Gruppen der Gesamtpopulation stark gesenkt. So wiesen die Patienten der NE-Gruppe einen durchschnittlichen Non-HDL-C-Wert von 150,4 mg/dl (SD = 75,65; Median = 144,0) auf, was im Vergleich zur Baseline einer durchschnittlichen Non-HDL-C-Reduktion von 165,3 mg/dl (SD = 94,42; Median = 143,0) bzw. 51,31 % (SD = 17,161; Median = 52,25) entspricht. In der CE-Gruppe lag der durchschnittliche Non-HDL-C-Wert bei 163,2 mg/dl (SD = 133,81; Median = 117,5), womit die Patienten eine durchschnittliche Non-HDL-C-Reduktion von 128,9 mg/dl (SD = 157,77; Median = 107,0) bzw. 26,19 % (SD = 72,092; Median = 48,89) erreichten.

In der Teilpopulation der jugendlichen Patienten konnten die Non-HDL-C-Werte in einer ähnlichen Größenordnung kontinuierlich während der Langzeitstudie gesenkt werden (vgl. Tabelle 4-175). Da der Non-HDL-C-Plasmaspiegel als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten herangezogen wird, ist eine signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (29). Dies unterstreicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 deuten dabei darauf hin, dass die Non-HDL-C-Reduktion unter der Behandlung mit Evinacumab sowohl bei erwachsenen als auch jugendlichen Patienten über einen Zeitraum von 120 Wochen hinweg stabil bestehen bleibt.

**Prozentuale und absolute Veränderung von Gesamtcholesterin**

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtcholesterin (mg/dl)		Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>					
Gesamtcholesterin (mg/dl)	n	45	70	12	2
	MW (SD)	332,8 (116,66)	320,1 (180,83)	359,6 (88,06)	348,5 (170,41)
	Median	330,0	253,5	369,0	348,5
	Min; Max	136; 599	81; 971	228; 481	228; 469
<b>Woche 72</b>					
Gesamtcholesterin (mg/dl)	n	42	51	12	2
	MW (SD)	171,4 (67,56)	169,5 (106,20)	163,3 (49,40)	161,5 (48,79)
	Median	162,5	143,0	177,5	161,5
	Min; Max	85; 352	55; 594	85; 244	127; 196
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	42	51	12	2
	MW (SD)	-162,3 (96,52)	-159,4 (142,25)	-196,3 (77,73)	-187,0 (219,20)
	Median	-166,5	-130,0	-191,0	-187,0
	Min; Max	-400; 5	-540; 128	-341; -50	-342; -32
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	42	51	12	2
	MW (SD)	-46,19 (17,880)	-43,25 (30,808)	-53,56 (14,575)	-43,48 (41,639)
	Median	-49,62	-48,61	-55,87	-43,48

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

Gesamtcholesterin (mg/dl)		Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
	Min; Max	-71,4; 2,2	-84,2; 103,7	-70,9; -21,6	-72,9; -14,0
<b>Woche 96</b>					
Gesamtcholesterin (mg/dl)	n	26	41	4	1
	MW (SD)	167,2 (52,62)	175,7 (99,18)	144,5 (19,16)	139,0 (n.b.)
	Median	151,0	131,0	148,5	139,0
	Min; Max	89; 305	59; 466	118; 163	139; 139
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-175,8 (102,96)	-145,9 (147,57)	-182,0 (109,95)	-330,0 (n.b.)
	Median	-149,0	-113,0	-158,0	-330,0
	Min; Max	-398; -48	-505; 157	-336; -76	-330; -330
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-48,58 (12,839)	-35,30 (46,896)	-52,40 (15,089)	-70,36 (n.b.)
	Median	-50,61	-46,52	-53,21	-70,36
	Min; Max	-71,1; -28,9	-82,2; 193,8	-69,9; -33,3	-70,4; -70,4
<b>Woche 120</b>					
Gesamtcholesterin (mg/dl)	n	15	24	4	1
	MW (SD)	172,4 (74,77)	192,0 (134,87)	123,5 (45,03)	138,0 (n.b.)
	Median	174,0	138,5	116,0	138,0
	Min; Max	79; 321	66; 571	79; 183	138; 138
	n	15	24	4	1



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

Gesamtcholesterin (mg/dl)		Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	MW (SD)	-179,9 (91,70)	-137,4 (160,43)	-203,0 (101,24)	-331,0 (n.b.)
	Median	-163,0	-111,0	-167,5	-331,0
	Min; Max	-350; -45	-486; 156	-350; -127	-331; -331
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-49,96 (15,821)	-28,78 (58,228)	-60,86 (13,238)	-70,58 (n.b.)
	Median	-51,75	-47,87	-63,06	-70,58
	Min; Max	-72,8; -20,5	-78,8; 190,1	-72,8; -44,5	-70,6; -70,6

a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).  
 B: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).

In Tabelle 4-176 sind die Ergebnisse der Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Gesamtcholesterin relativ zur Baseline für das Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert in der NE-Gruppe 332,8 mg/dl (SD = 116,66; Median = 330,0) und in der CE-Gruppe 320,1 mg/dl (SD = 180,83; Median = 253,5). Der Gesamtcholesterin-Wert der Patienten beider Studiengruppen war damit zur Baseline vergleichbar. In der Teilpopulation der jugendlichen Studienteilnehmer betrug der berechnete mittlere Gesamtcholesterin-Wert zur Baseline in der NE-Gruppe 359,6 mg/dl (SD = 88,06; Median = 369,0) und in der CE-Gruppe 348,5 mg/dl (SD = 170,41; Median = 348,5).

In der Gesamtpopulation sank der Gesamtcholesterin-Wert in Woche 72 in der NE-Gruppe auf einen durchschnittlichen Wert von 171,4 mg/dl (SD = 67,56; Median = 162,5) ab, was einer durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Reduktion von -162,3 mg/dl (SD = 96,52; Median = -166,5) bzw. -46,19 % (SD = 17,880; Median = -49,62) entspricht. In der CE-Gruppe verringerte sich der durchschnittliche Gesamtcholesterin-Wert auf 169,5 mg/dl (SD = 106,20; Median = 143,0). Dies entspricht einer durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Reduktion von -159,4 mg/dl (SD = 142,25; Median = -130,0) bzw. -43,25 % (SD = 30,808; Median = -48,61).

In der Woche 96 entsprach der durchschnittliche Gesamtcholesterin-Wert in der NE-Gruppe 167,2 mg/dl (SD = 52,62; Median = 151,0), was einer durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Reduktion von -175,8 mg/dl (SD = 102,96; Median = -149,0) bzw. -45,58 % (SD = 12,839; Median = -50,61) entspricht. Zum gleichen Zeitpunkt wiesen die Patienten der CE-Gruppe einen durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Wert von 175,7 mg/dl (SD = 99,18; Median = 131,0) auf und erreichten damit eine durchschnittliche Gesamtcholesterin-Reduktion von -145,9 mg/dl (SD = 147,57; Median = -113,0) bzw. -35,30 % (SD = 46,896; Median = -46,52).

Auch in der Woche 120 wurde der Gesamtcholesterin-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in beiden Gruppen der Gesamtpopulation stark gesenkt. So zeigten die Patienten der NE-Gruppe einen durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Wert von 172,4 mg/dl (SD = 74,77; Median = 174,0), was einer durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Reduktion von -179,9 mg/dl (SD = 91,70; Median = -163,0) bzw. -49,96 % (SD = 15,821; Median = -51,75) entspricht. In der CE-Gruppe lag der durchschnittliche Gesamtcholesterin-Wert bei 192,0 mg/dl (SD = 134,87; Median = 138,5). Damit erreichten die Patienten im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Gesamtcholesterin-Reduktion von -137,4 mg/dl (SD = 160,43; Median = -111,0) bzw. -28,78 % (SD = 58,228; Median = -47,87).

In der Teilpopulation der jugendlichen Patienten konnten die Gesamtcholesterin-Werte jeweils in einer ähnlichen Größenordnung kontinuierlich während der Langzeitstudie gesenkt werden (vgl. Tabelle 4-176).

**Prozentuale und absolute Veränderung von Nüchtern-Triglyceriden**

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)		Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>					
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)	n	45	69	12	2
	MW (SD)	107,6 (81,85)	117,0 (100,47)	76,0 (30,23)	154,0 (100,41)
	Median	87,0	90,0	63,5	154,0
	Min; Max	27; 540	20; 723	44; 124	83; 225
<b>Woche 72</b>					
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)	n	42	50	12	2
	MW (SD)	48,0 (17,66)	50,2 (21,65)	40,4 (12,32)	34,0 (2,83)
	Median	45,0	44,5	39,5	34,0
	Min; Max	22; 96	24; 123	24; 64	32; 36
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	42	50	12	2
	MW (SD)	-58,5 (79,67)	-77,4 (100,38)	-35,6 (29,27)	-120,0 (103,24)
	Median	-40,0	-49,0	-23,0	-120,0
	Min; Max	-489; 27	-659; 9	-88; 3	-193; -47
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	42	50	12	2
	MW (SD)	-44,01 (26,520)	-48,60 (25,306)	-41,99 (20,937)	-71,20 (20,613)
	Median	-46,50	-52,50	-43,32	-71,20

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

Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)		Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
	Min; Max	-90,6; 56,3	-91,1; 20,0	-71,0; 4,9	-85,8; -56,6
<b>Woche 96</b>					
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)	n	26	41	4	1
	MW (SD)	61,7 (60,09)	45,0 (17,95)	29,3 (6,13)	33,0 (n.b.)
	Median	49,5	41,0	28,5	33,0
	Min; Max	18; 340	19; 99	23; 37	33; 33
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-69,2 (97,78)	-78,9 (114,03)	-38,8 (32,35)	-50,0 (n.b.)
	Median	-37,0	-50,0	-25,0	-50,0
	Min; Max	-489; 3	-667; 6	-87; -18	-50; -50
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	N	25	41	4	1
	MW (SD)	-46,08 (24,830)	-49,63 (23,912)	-51,94 (13,215)	-60,24 (n.b.)
	Median	-51,09	-55,15	-48,35	-60,24
	Min; Max	-90,6; 6,3	-92,3; 20,7	-70,2; -40,9	-60,2; -60,2
<b>Woche 120</b>					
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)	n	14	22	3	1
	MW (SD)	49,4 (24,41)	45,0 (18,98)	27,0 (8,00)	26,0 (n.b.)
	Median	43,0	41,5	27,0	26,0
	Min; Max	19; 107	22; 84	19; 35	26; 26
	n	14	22	3	1

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

Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)		Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	MW (SD)	-50,3 (53,52)	-77,2 (135,83)	-22,3 (2,52)	-57,0 (n.b.)
	Median	-36,0	-49,0	-22,0	-57,0
	Min; Max	-190; 30	-647; 27	-25; -20	-57; -57
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	14	22	3	1
	MW (SD)	-41,75 (32,965)	-42,25 (40,025)	-46,03 (10,274)	-68,67 (n.b.)
	Median	-46,35	-55,24	-44,90	-68,67
	Min; Max	-85,6; 62,5	-89,5; 69,0	-56,8; -36,4	-68,7; -68,7

a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).

b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).

Die Nüchtern-Triglycerid-Werte zur Baseline, Woche 72, 96 und 120 sowie deren absolute und prozentuale Veränderung über den Verlauf der Studie sind in Tabelle 4-177 für das Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der Nüchtern-Triglycerid-Wert in der Gesamtpopulation für die NE-Gruppe 107,6 mg/dl (SD = 81,85; Median = 87,0) und in der CE-Gruppe 117,0 mg/dl (SD = 100,47; Median = 90,0). Somit waren die Nüchtern-Triglycerid-Werte in beiden Gruppen zur Baseline vergleichbar. In der Teilpopulation der jugendlichen Studienteilnehmer betrug der Nüchtern-Triglycerid-Wert zur Baseline in der NE-Gruppe 76,0 mg/dl (SD = 30,23; Median = 63,5) und in der CE-Gruppe 154,0 mg/dl (SD = 100,41; Median = 154,0).

In der Gesamtpopulation sank der Nüchtern-Triglycerid-Wert in Woche 72 in der NE-Gruppe auf einen durchschnittlichen Wert von 48,0 mg/dl (SD = 17,66; Median = 45,0) ab, was im Vergleich zur Baseline einer durchschnittlichen Reduktion von -58,5 mg/dl (SD = 79,67; Median = -40,0) bzw. -44,01 % (SD = 26,520; Median = -46,50) entspricht. In der CE-Gruppe verringerte sich der durchschnittliche Nüchtern-Triglycerid-Wert auf 50,2 mg/dl (SD = 21,65; Median = 44,5). Dies entspricht einer durchschnittlichen Reduktion von -77,4 mg/dl (SD = 100,38; Median = -49,0) bzw. -48,60 % (SD = 25,306; Median = -52,50).

In der Woche 96 lag der durchschnittliche Nüchtern-Triglycerid-Wert in der NE-Gruppe bei 61,7 mg/dl (SD = 60,09; Median = 49,5), was im Vergleich zur Baseline einer durchschnittlichen Reduktion von -69,2 mg/dl (SD = 97,78; Median = -37,0) bzw. -46,08 % (SD = 24,830; Median = -51,09) entspricht. Zum gleichen Zeitpunkt wiesen die Patienten der CE-Gruppe einen durchschnittlichen Nüchtern-Triglycerid-Wert von 45,0 mg/dl (SD = 17,95; Median = 41,0) auf und erreichten damit eine durchschnittliche Reduktion von -78,9 mg/dl (SD = 114,03; Median = -50,0) bzw. -49,63 % (SD = 23,912; Median = -55,15).

Auch in der Woche 120 wurde der Nüchtern-Triglycerid-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in beiden Gruppen der Gesamtpopulation stark gesenkt. So wiesen die Patienten der NE-Gruppe einen durchschnittlichen Nüchtern-Triglycerid-Wert von 49,4 mg/dl (SD = 24,41; Median = 43,0) auf, was einer durchschnittlichen Reduktion von -50,3 mg/dl (SD = 53,52; Median = -36,0) bzw. -41,75 % (SD = 32,965; Median = -46,35) entspricht. In der CE-Gruppe lag der durchschnittliche Nüchtern-Triglycerid-Wert bei 45,0 mg/dl (SD = 18,98; Median = 41,5), womit und die Patienten im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Reduktion im Nüchtern-Triglycerid-Wert von -77,2 mg/dl (SD = 135,83; Median = -49,0) bzw. -42,25 % (SD = 40,025; Median = -55,24) erreichten.

In der Teilpopulation der jugendlichen Patienten konnten die Nüchtern-Triglycerid-Werte jeweils in einer ähnlichen Größenordnung kontinuierlich während der Langzeitstudie gesenkt werden (vgl. Tabelle 4-177). Somit kann unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie neben LDL-C mit dem Nüchtern-Triglycerid-Wert ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei HoFH-Patienten (31) maßgeblich stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Eine Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes ist zusätzlich im Zusammenhang mit reduzierten LDL-C- und HDL-C-Plasmaspiegeln ein Korrelat für eine durch Evinacumab

reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). Die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 deuten darauf hin, dass die Reduktion der Nüchtern-Triglycerid-Werte unter der Behandlung mit Evinacumab sowohl bei erwachsenen als auch jugendlichen Patienten über einen Zeitraum von 120 Wochen hinweg stabil bestehen bleibt.

#### 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 4-178: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der Apolipoproteine – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></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 der OLTP der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 57, 85, 113 und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 7</math> Tagen).</p> <p>Der exakte Apo-B-Wert wurde von einem Zentrallabor bestimmt.</p> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p><b>Prozentuale und absolute Veränderung zu Woche 72, 96 und 120 relativ zur Baseline</b></p> <p>Die prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline ist definiert als:  <math>100 \times (\text{Apo-B-Wert} - \text{Apo-B-Wert zur Baseline}) / \text{Apo-B-Wert zur Baseline}</math>.</p> <p>Für Patienten, die zuvor nicht an einer Studie mit Evinacumab teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entsprach der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</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 den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zu generieren, sofern dies angemessen war, mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur Nüchtern-TG-Messungen werden in die Analyse einbezogen;</li> <li>• TG-Messungen mit fehlendem Nüchternstatus wurden von den Analysen ausgeschlossen;</li> </ul>

- Am Tag der Lipoprotein-Apherese wurden alle Lipidwerte, die nach der Lipoprotein-Apherese für den jeweiligen Messzeitpunkt erhoben wurden von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.

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 oben genannten Zeitfensters für die Wirksamkeitsanalyse ermittelt wurde.

Die beobachtete prozentuale und absolute Veränderung der Lipidparameter (z. B. LDL-C, Apo-B, TG usw.) wurden für jeden Besuch und nach Patientengruppe für die Studie für die Patienten des SAF und für die Teilpopulation der jugendlichen Patienten für die Patienten in der SAF erneut zusammengefasst. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

*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 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung von Apo-B- 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des Apo-B-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.



**Veränderung von Apo-B****Prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B (Safety Analysis Set)**

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung von Apo-B - gemessen als absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Apo-B (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>					
Apo-B (mg/dl)	n	45	70	12	2
	MW (SD)	179,8 (65,82)	168,0 (93,50)	188,8 (54,21)	187,5 (78,49)
	Median	180,0	139,0	189,5	187,5
	Min; Max	64; 346	37; 518	98; 255	132; 243
<b>Woche 72</b>					
Apo-B (mg/dl)	n	42	51	12	2
	MW (SD)	104,3 (37,67)	101,3 (61,71)	101,1 (32,40)	99,5 (24,75)
	Median	101,50	88,0	107,0	99,5
	Min; Max	40; 205	28; 328	40; 146	82; 117
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	42	51	12	2
	MW (SD)	-75,6 (53,33)	-72,5 (68,01)	-87,7 (40,00)	-88,0 (103,24)
	Median	-78,0	-62,0	-90,0	-88,0
	Min; Max	-207; 12	-243; 74	-161; -11	-161; -15
Prozentuale Veränderung	n	42	51	12	2
	MW (SD)	-38,73 (19,421)	-36,67 (32,547)	-45,60 (15,522)	-38,81 (38,814)

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

Apo-B (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
relativ zur Baseline	Median	-43,70	-44,63	-50,77	-38,81
	Min; Max	-67,9; 8,0	-81,6; 116,7	-63,1; -9,2	-66,3; -11,4
<b>Woche 96</b>					
Apo-B (mg/dl)	n	26	41	4	1
	MW (SD)	105,2 (31,80)	103,1 (56,48)	80,3 (12,63)	86,0 (n.b.)
	Median	100,5	91,0	84,0	86,0
	Min; Max	50; 181	30; 253	62; 91	86; 86
Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-79,4 (60,85)	-66,7 (70,26)	-79,8 (66,80)	-157,0 (n.b.)
	Median	-65,0	-43,0	-67,0	-157,0
	Min; Max	-214; -3	-219; 89	-170; -15	-157; -157
Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline	n	25	41	4	1
	MW (SD)	-38,15 (18,713)	-29,12 (48,520)	-43,55 (21,272)	-64,61 (n.b.)
	Median	-42,02	-44,44	-46,11	-64,61
	Min; Max	-70,2; -3,4	-81,3; 211,9	-66,7; -15,3	-64,6; -64,6
<b>Woche 120</b>					
Apo-B (mg/dl)	n	15	24	4	1
	MW (SD)	110,6 (44,99)	112,3 (70,82)	75,8 (31,75)	73,0 (n.b.)
	Median	105,0	85,5	73,0	73,0
	Min; Max	46; 191	38; 282	46; 111	73; 73

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

Apo-B (mg/dl)		Gesamtpopulation <sup>a,b</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b</sup>	
		New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline (mg/dl)</b>	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-82,3 (58,99)	-63,4 (85,40)	-84,3 (51,95)	-170,0 (n.b.)
	Median	-66,0	-46,5	-65,0	-170,0
	Min; Max	-207; -11	-268; 94	-161; -46	-170; -170
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>	n	15	24	4	1
	MW (SD)	-40,37 (18,802)	-19,83 (63,524)	-51,39 (11,587)	-69,96 (n.b.)
	Median	-46,62	-40,17	-52,56	-69,96
	Min; Max	-66,3; -8,6	-75,5; 223,8	-63,1; -37,3	-70,0; -70,0
<p>a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p>					

In Tabelle 4-180 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine gemessen als prozentuale und absolute Veränderung von Apo-B für das Safety Analysis Set dargestellt. Zur Baseline betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert in der Gesamtpopulation für die NE-Gruppe 179,8 mg/dl (SD = 65,82; Median = 180,0) und in der CE-Gruppe 168,0 mg/dl (SD = 93,50; Median = 139,0). Der Apo-B-Wert der Patienten beider Studiengruppen war damit vor Beginn der Behandlung mit Evinacumab vergleichbar. In der Teilpopulation der jugendlichen Studienteilnehmer betrug der berechnete mittlere Apo-B-Wert zur Baseline in der NE-Gruppe 188,8 mg/dl (SD = 54,21; Median = 189,5) und in der CE-Gruppe 187,5 mg/dl (SD = 78,49; Median = 187,5).

In der NE-Gruppe sank der Apo-B-Wert nach Behandlungsbeginn mit Evinacumab im Vergleich zur Baseline ab und erreichte zu Woche 72 einen durchschnittlichen Wert von 104,3 mg/dl (SD = 37,67; Median = 101,5), was einer durchschnittlichen Reduktion des Apo-B-Wertes um -75,6 mg/dl (SD = 53,33; Median = 78,0) bzw. -38,73 % (SD = 19,421; Median = 43,70) entspricht. In der CE-Gruppe verringerte sich der durchschnittliche Apo-B-Wert auf 101,3 mg/dl (SD = 61,71; Median = 88,0). Dies entspricht einer durchschnittlichen Apo-B-Reduktion von 72,5 mg/dl (SD = 68,01; Median = 62,0) bzw. 36,67 % (SD = 32,547; Median = 44,63).

In der Woche 96 lag der durchschnittliche Apo-B-Wert in der NE-Gruppe bei 105,2 mg/dl (SD = 31,80; Median = 100,5), was im Vergleich zur Baseline einer durchschnittlichen Apo-B-Reduktion von 79,4 mg/dl (SD = 60,85; Median = 65,0) bzw. 38,15 % (SD = 18,713; Median = 42,02) entspricht. Zum gleichen Zeitpunkt wiesen die Patienten der CE-Gruppe einen durchschnittlichen Apo-B-Wert von 103,1 mg/dl (SD = 56,48; Median = 91,0) auf und erreichten damit eine durchschnittliche Apo-B-Reduktion von 66,7 mg/dl (SD = 70,26; Median = 43,0) bzw. 29,12 % (SD = 48,520; Median = 44,44).

Auch in der Woche 120 wurde der Apo-B-Wert unter der Behandlung mit Evinacumab in Relation zur Baseline in beiden Gruppen der Gesamtpopulation stark gesenkt. So wiesen die Patienten der NE-Gruppe einen durchschnittlichen Apo-B-Wert von 110,6 mg/dl (SD = 44,99; Median = 105,0) auf, was einer durchschnittlichen Apo-B-Reduktion von -82,3 mg/dl (SD = 58,99; Median = 66,0) bzw. 40,37 % (SD = 18,802; Median = 46,62) entspricht. In der CE-Gruppe lag der durchschnittliche Apo-B-Wert bei 112,3 mg/dl (SD = 70,82; Median = 85,5). Dies entspricht einer durchschnittlichen Apo-B-Reduktion von 63,4 mg/dl (SD = 85,40; Median = 46,5) bzw. 19,83 % (SD = 63,524; Median = 40,17).

In der Teilpopulation der jugendlichen Patienten konnten die Apo-B-Werte in einer ähnlichen Größenordnung anhaltend während der Langzeitstudie gesenkt werden (vgl. Tabelle 4-180). Da Apo-B das strukturegebende Apolipoprotein der LDL-Partikel ist, entspricht eine bedeutsame Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Dies unterstreicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich gesenkt werden kann. Die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 deuten dabei darauf hin, dass die Apo-B-Reduktion unter der Behandlung mit Evinacumab sowohl bei erwachsenen

als auch jugendlichen Patienten über einen Zeitraum von 120 Wochen hinweg stabil bestehen bleibt.

#### 4.3.2.3.3.4 Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA 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 4-181: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“, wurde post-hoc auf der Basis von laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln der Studienteilnehmer bestimmt.</p> <p>Die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). Eine Lipoprotein-Apherese sollte laut der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese initiiert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) Zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie trotz Lebensstiländerung und begleitender lipidsenkender Therapie LDL-C Plasmaspiegel von &gt; 160 mg/dl (4,2 mmol/l) aufweisen und kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bei nahen Verwandten aufgetreten sind.</li> <li>4) Zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten, die unter progredienten kardiovaskulären Erkrankungen leiden und trotz Lebensstiländerung und begleitender lipidsenkender Therapie LDL-C Plasmaspiegel von &gt; 120-130 mg/dl (3,1-3,4 mmol/l) aufweisen.</li> </ol> <p>Zu Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zählten in der R1500-CL-1719-Studie Patienten mit folgenden Vorerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede Vorgeschichte von KHK</li> <li>• Ein ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte</li> <li>• Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), mit folgenden Spezifikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PAVK und Knöchel-Arm-Index <math>\leq 0,90</math></li> <li>○ Prozedur zur peripheren Revaskularisierung (z.B. Angioplastie) bei PAVK</li> <li>○ Thrombolyse bei PAVK</li> <li>○ Chirurgischer Eingriff zur peripheren Revaskularisierung bei PAVK</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten, die keine der genannten Vorerkrankungen hatten, wurden der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zugeordnet.</p> <p>Die Blutproben zur Bestimmung der dem Endpunkt zugrunde liegenden LDL-C-Plasmaspiegel 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 der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 57, 85, 113 und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 7</math> Tagen). Der exakte LDL-C-Wert wurde von einem Zentrallabor</p>

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.

#### Datenanalyse

Der Anteil an Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 72, Woche 96 und Woche 120 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten des Apherese Evaluable Subsets abgeleitet. Das Apherese Evaluable Subset beinhaltet alle Patienten des Safety Analysis Set, schließt jedoch Patienten mit fehlendem LDL-C-Baseline-Wert wie auch Patienten, die an der Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben aus, da zwischen dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1331 und dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1719 ein langer Zeitraum lag. 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 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist 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 EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen

#### Apheresis Evaluable Subset

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen (%)	Gesamtpopulation <sup>a,b,c,d</sup>	
	New Evinacumab (NE) (N = 45)	Continue Evinacumab (CE) (N = 61)
<b>Baseline</b>		
n	45	61
Anteil [95 %-KI]	0,87 [0,732; 0,949]	0,72 [0,592; 0,829]
<b>Woche 72</b>		
n	41	45
Anteil [95 %-KI]	0,39 [0,242; 0,555]	0,36 [0,219; 0,512]
<b>Woche 96</b>		
n	25	35
Anteil [95 %-KI]	0,44 [0,244; 0,651]	0,43 [0,263; 0,606]
<b>Woche 120</b>		
n	15	17
Anteil [95 %-KI]	0,53 [0,266; 0,787]	0,35 [0,142; 0,617]
<p>a: Der Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>c: Die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankheitsgeschichte wurden dementsprechend dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention (LDL-C &gt; 120-130 mg/dl) zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention (LDL-C &gt; 160 mg/dl) zugeordnet.</p>		

d: Das Apheresis Evaluable Subset beinhaltet alle Patienten des Safety Analysis Set, schließt jedoch Patienten mit fehlendem LDL-C-Baseline-Wert wie auch Patienten, die an der Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben aus, da zwischen dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1331 und dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1719 ein langer Zeitraum lag.

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 72, Woche 96 und Woche 120 die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Apheresis Evaluable Subset in Tabelle 4-183 dargestellt. Zur Baseline erfüllten in der NE-Gruppe 87,0 % (95 %-KI [0,732; 0,949]) und 72,0 % in der CE-Gruppe (95 %-KI [0,592; 0,829]) diese EU-Kriterien.

Der Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, sank in Woche 72 in der NE-Gruppe auf 39,0 % (95 %KI [0,242; 0,555]) und in der CE-Gruppe auf 36,0 % (95 %KI [0,219; 0,512]). In der Woche 96 lag der Anteil der Patienten, die die EU-Kriterien erfüllten, in der NE-Gruppe bei 44,0 % (95 %KI [0,244; 0,651]) und in der CE-Gruppe bei 43,0 % (95 %KI [0,263; 0,606]). In Woche 120 veränderte sich der Anteil auf 53,0 % (95 %KI [0,266; 0,787]) in der NE-Gruppe bzw. 35,0 % (95 %KI [0,142; 0,617]) in der CE-Gruppe. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, zeigte sich somit, dass die hohe Wirksamkeit von Evinacumab über einen Zeitraum von 120 Wochen erhalten bleibt und die Patienten im Vergleich zur Baseline seltener die Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten. Damit ist Evinacumab 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.

#### 4.3.2.3.3.5 Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA 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 4-184: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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 sollte laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie anhand der folgenden Kriterien initiiert werden:</p>



- 1) Zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von  $> 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) aufweisen.
- 2) Zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von  $> 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) aufweisen.

Zu Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zählten in der R1500-CL-1719-Studie Patienten mit folgenden Vorerkrankungen:

- Jede Vorgeschichte von KHK
- Ein ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), mit folgenden Spezifikationen:
  - PAVK und Knöchel-Arm-Index  $\leq 0,90$
  - Prozedur zur peripheren Revaskularisierung (z.B. Angioplastie) bei PAVK
  - Thrombolyse bei PAVK
  - Chirurgischer Eingriff zur peripheren Revaskularisierung bei PAVK

Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Zielwert von  $< 135$  mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten veröffentlicht (19) diente als Grundlage für die Analyse der jugendlichen Teilpopulation.

Die Blutproben zur Bestimmung der dem Endpunkt zugrunde liegenden LDL-C-Plasmaspiegel 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 der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 57, 85, 113 und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 7$  Tagen). 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.

#### Datenanalyse

Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 72, Woche 96 und Woche 120 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten des Apherese Evaluable Subsets abgeleitet. Das Apherese Evaluable Subset beinhaltet alle Patienten des Safety Analysis Set, schließt jedoch Patienten mit fehlendem LDL-C-Baseline-Wert wie auch Patienten, die an der Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben aus, da zwischen dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1331 und dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1719 ein langer Zeitraum lag. 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 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist 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 Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen*****Apheresis Evaluable Subset***

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen (%)	Gesamtpopulation <sup>a,b,c,e</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b,d,e</sup>	
	New Evinacumab (NE) (N = 45)	Continue Evinacumab (CE) (N = 61)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>				
n	45	61	12	2
Anteil [95 %-KI]	0,96 [0,849; 0,995]	0,95 [0,863; 0,990]	1,00 [0,735; 1,000]	1,00 [0,158; 1,000]
<b>Woche 72</b>				
n	41	45	12	2
Anteil [95 %-KI]	0,76 [0,597; 0,876]	0,67 [0,510; 0,800]	0,58 [0,277; 0,848]	0,50 [0,013; 0,987]
<b>Woche 96</b>				
n	25	35	4	1
Anteil [95 %-KI]	0,76 [0,549; 0,906]	0,66 [0,478; 0,809]	0,25 [0,006; 0,806]	0,00 [0,000; 0,975]
<b>Woche 120</b>				
n	15	17	4	1

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

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen (%)	Gesamtpopulation <sup>a,b,c,e</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b,d,e</sup>	
	New Evinacumab (NE) (N = 45)	Continue Evinacumab (CE) (N = 61)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Anteil [95 %-KI]	0,67 [0,384; 0,882]	0,71 [0,440; 0,897]	0,25 [0,006; 0,806]	0,00 [0,000; 0,975]
<p>a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>c: 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). Dementsprechend erfolgte die Einteilung zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 100 mg/dl (2,6 mmol/l) aufwiesen und zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung einen LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l) aufwiesen.</p> <p>d: Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Zielwert von &lt; 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten veröffentlicht (19) diente als Grundlage für die Analyse der jugendlichen Teilpopulation.</p> <p>e: Das Apherese Evaluable Subset beinhaltet alle Patienten des Safety Analysis Set, schließt jedoch Patienten mit fehlendem LDL-C-Baseline-Wert wie auch Patienten, die an der Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben aus, da zwischen dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1331 und dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1719 ein langer Zeitraum lag.</p>				

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 72, Woche 96 und Woche 120 die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Apheresis Evaluable Subset in Tabelle 4-186 dargestellt. Zur Baseline erfüllten in der NE-Gruppe 96,0 % (95 %-KI [0,849; 0,995]) und 95,0 % in der CE-Gruppe (95 %-KI [0,863; 0,990]) die Kriterien der DGfN aus dem Jahr 2019.

Der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation, welche die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten, sank in Woche 72 in der NE-Gruppe auf 76,0 % (95 %KI [0,597; 0,876]) und in der CE-Gruppe auf 67,0 % (95 %KI [0,510; 0,800]). In der Teilpopulation der in die Studie eingeschlossenen jugendlichen Patienten erfüllten in Woche 72 58,0 % der NE-Gruppe (95 %KI [0,277; 0,848]) und 50,0 % in der CE-Gruppe (95 %KI [0,013; 0,987]) die für pädiatrische HoFH-Patienten geltenden DGfN-Kriterien. In der Woche 96 lag der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation, die die DGfN-Kriterien erfüllten, in der NE-Gruppe bei 76,0 % (95 %KI [0,549; 0,906]) und in der CE-Gruppe bei 66,0 % (95 %KI [0,478; 0,809]). In Woche 120 betrug der Anteil in der Gesamtpopulation 67,0 % (95 %KI [0,384; 0,882]) in der NE-Gruppe und 71,0 % (95 %KI [0,440; 0,897]) in der CE-Gruppe.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 deuten somit darauf hin, dass die LDL-C-Reduktion unter der Behandlung mit Evinacumab sowohl bei erwachsenen als auch jugendlichen Patienten über einen Zeitraum von 120 Wochen hinweg stabil bestehen bleibt und dadurch weniger Patienten die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche diese Kriterien nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (10, 11, 19). Damit kann eine Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei einem bedeutsamen Anteil der Patienten zu einer Vermeidung von LA führen. Evinacumab ist somit 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.

#### 4.3.2.3.3.6 Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA 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 4-187: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA erfüllen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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 erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für die Analyse der Gesamtpopulation der Studie das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese ergibt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) LDL-C &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention);</li> <li>2) LDL-C &gt; 55 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).</li> </ol> <p>Zu Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zählten in der R1500-CL-1719-Studie Patienten mit folgenden Vorerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede Vorgeschichte von KHK</li> <li>• Ein ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte</li> <li>• Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), mit folgenden Spezifikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PAVK und Knöchel-Arm-Index <math>\leq 0,90</math></li> <li>○ Prozedur zur peripheren Revaskularisierung (z.B. Angioplastie) bei PAVK</li> <li>○ Thrombolysen bei PAVK</li> <li>○ Chirurgischer Eingriff zur peripheren Revaskularisierung bei PAVK</li> </ul> </li> </ul> <p>Der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von &lt; 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (6) diente als Grundlage für die Analyse der jugendlichen Teilpopulation.</p> <p>Die Blutproben zur Bestimmung der dem Endpunkt zugrunde liegenden LDL-C-Plasmaspiegel 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 der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) sowie an den Tagen 57, 85, 113 und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von <math>\pm 7</math> Tagen). 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><b>Datenanalyse</b></p>

Der Anteil an Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese zur Woche 72, Woche 96 und Woche 120 erfüllten, wurde post-hoc von dem gemessenen bzw. imputierten LDL-C-Wert sowie der jeweils angestrebten Art der Prävention (Primär- vs. Sekundärprävention) der Patienten des Apherese Evaluable Subsets abgeleitet. Das Apherese Evaluable Subset beinhaltet alle Patienten des Safety Analysis Set, schließt jedoch Patienten mit fehlendem LDL-C-Baseline-Wert wie auch Patienten, die an der Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben aus, da zwischen dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1331 und dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1719 ein langer Zeitraum lag. 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 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Apherese-Subsets berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist 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 erfüllen*****Apheresis Evaluable Subset***

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen (%)	Gesamtpopulation <sup>a,b,c,e</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b,d,e</sup>	
	New Evinacumab (NE) (N = 45)	Continue Evinacumab (CE) (N = 61)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Baseline</b>				
n	45	61	12	2
Anteil [95 %-KI]	1,00 [0,921; 1,000]	0,97 [0,887; 0,996]	1,00 [0,735; 1,000]	1,00 [0,158; 1,000]
<b>Woche 72</b>				
n	41	45	12	2
Anteil [95 %-KI]	0,83 [0,679; 0,928]	0,73 [0,581; 0,854]	0,67 [0,349; 0,901]	0,50 [0,013; 0,987]
<b>Woche 96</b>				
n	25	35	4	1
Anteil [95 %-KI]	0,88 [0,688; 0,975]	0,77 [0,599; 0,896]	0,75 [0,194; 0,994]	0,00 [0,000; 0,975]
<b>Woche 120</b>				
n	15	17	4	1
Anteil [95 %-KI]	0,80 [0,519; 0,957]	0,88 [0,636; 0,985]	0,25 [0,006; 0,806]	0,00 [0,000; 0,975]



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

Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen (%)	Gesamtpopulation <sup>a,b,c, e</sup>		Teilpopulation Jugendliche <sup>a,b,d, e</sup>	
	New Evinacumab (NE) (N = 45)	Continue Evinacumab (CE) (N = 61)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<p>a: Baseline-Wert für die NE-Gruppe entspricht dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>b: CE-Gruppe: Für Patienten, die an der pivotalen Phase 3-Evinacumab-Studie (ELIPSE-HoFH, R1500-CL-1629) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der doppelt verblindeten Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für Patienten, die an der Phase 2-Evinacumab-Studie (R1500-CL-1331) teilgenommen haben, entspricht der Baseline-Wert dem letzten gemessenen Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments dieser Studie (R1500-CL-1719).</p> <p>c: Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA ergibt: LDL-C &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention); LDL-C &gt; 55 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).</p> <p>d: Der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von &lt; 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten (6) diente als Grundlage für die Analyse der jugendlichen Teilpopulation.</p> <p>e: Das Apheresis Evaluable Subset beinhaltet alle Patienten des Safety Analysis Set, schließt jedoch Patienten mit fehlendem LDL-C-Baseline-Wert wie auch Patienten, die an der Studie R1500-CL-1331 teilgenommen haben aus, da zwischen dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1331 und dem Baseline-Wert in der Studie R1500-CL-1719 ein langer Zeitraum lag.</p>				

Die Anteile der Patienten, welche zur Woche 72, Woche 96 und Woche 120 die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllten, sind für das Apheresis Evaluable Subset in Tabelle 4-189 dargestellt. In der Gesamtpopulation erfüllten zur Baseline in der NE-Gruppe 100 % der Patienten (95 %-KI [0,921; 1,00]) und 97,0 % der Patienten der CE-Gruppe (95 %-KI [0,887; 0,996]) die Kriterien der EAS bzw. wiesen LDL-C-Werte oberhalb des jeweils empfohlenen Zielwertes auf. In der Teilpopulation der jugendlichen Studienteilnehmer erfüllten zur Baseline in der NE-Gruppe 100 % der Patienten (95 %-KI [0,735; 1,000]) und in der CE-Gruppe 100 % der Patienten (95 %-KI [0,158; 1,000]) die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA.

Der Anteil der Patienten der Gesamtpopulation, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten bzw. die empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, sank in Woche 72 in der NE-Gruppe auf 83,0 % (95 %KI [0,679; 0,928]) und in der CE-Gruppe auf 73,0 % (95 %KI [0,581; 0,854]). In der Teilpopulation der in die Studie eingeschlossenen jugendlichen Patienten erfüllten in Woche 72 nur noch 67,0 % der Patienten der NE-Gruppe (95 %KI [0,349; 0,901]) und 50,0 % der Patienten (95 %KI [0,013; 0,987]) in der CE-Gruppe die für pädiatrische HoFH-Patienten geltenden EAS-Kriterien bzw. erreichten den empfohlenen LDL-C-Zielwert nicht. In der Woche 96 lag der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation, die die EAS-Kriterien erfüllten bzw. den jeweiligen LDL-C-Zielwert nicht erreichten, in der NE-Gruppe bei 88,0 % (95 %KI [0,688; 0,975]) und in der CE-Gruppe bei 77,0 % (95 %KI [0,599; 0,896]). In Woche 120 betrug der Anteil in der Gesamtpopulation 80,0 % (95 %KI [0,519; 0,957]) in der NE-Gruppe und 88,0 % (95 %KI [0,636; 0,985]) in der CE-Gruppe.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 deuten somit darauf hin, dass die LDL-C-Reduktion unter der Behandlung mit Evinacumab sowohl bei erwachsenen als auch jugendlichen Patienten über einen Zeitraum von 120 Wochen hinweg stabil bestehen bleibt und damit weniger Patienten die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen bzw. mehr Patienten die aktuell empfohlenen LDL-C-Zielwerte erreichen. In der klinischen Praxis könnte bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht mehr erfüllen bzw. die angestrebten LDL-C-Zielwerte erreichen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (6, 10, 11). Evinacumab ist somit 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.

**4.3.2.3.3.7 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 4-190: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R1500-CL-1719	<p><b>Datenerhebung</b></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 unerwünschte 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. Für die Auswertung der Inzidenz der UE und SUE wurden die Daten aller Patienten des Safety Analysis Sets während des entsprechenden Studienabschnitts verwendet. Die Ergebnisse werden nach Studiengruppe (New Evinacumab, Continue Evinacumab) 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><b>Schweregrad der UE</b></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"> <li>• Mild: Jedes Ereignis, das eine minimale oder keine Behandlung erfordert und das den Patienten nicht funktionell in alltäglichen Aktivitäten behindert.</li> <li>• Moderat: Jedes Ereignis, das ein geringes Maß an Unannehmlichkeiten verursacht und ggf. Behandlung erfordert.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>SUE</b></p> <p>Ein SUE ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod,</li> <li>• unmittelbare Lebensgefahr,</li> <li>• stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung,</li> <li>• persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,</li> <li>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler,</li> <li>• entscheidendes medizinisches Ereignis, welches zu einer der vorher genannten Konsequenzen führen kann.</li> </ul> <p>Alle SUE wurden innerhalb von 24 h an den vom Studiensponsor benannten Verantwortlichen übermittelt. Informationen, die zum Zeitpunkt des initialen Berichts nicht zur Verfügung</p>

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-1719-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:  $\geq x$  ULN (wenn Ausgangswert  $<$  ULN) oder  $\geq 2x$  der Baseline-Wert (wenn Baseline-Wert  $\geq$  ULN);
- Schwangerschaft bzw. Schwangerschaftskomplikationen;
- Symptomatische Überdosierung mit dem Prüfpräparat;
- Neurokognitive Ereignisse;
- Neurologische Ereignisse;
- Neuauftreten von Diabetes;
- Pankreatitis;
- Katarakt.

Diabetische Komplikationen, muskuläre Ereignisse und mögliche Immunkomplexerkrankungen wurden als zusätzliche UE von besonderem Interesse in der Langzeitstudie analysiert.

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***

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, wenn:

- es im Zusammenhang mit Symptomen stand,
- es weitere Untersuchungen, medizinische oder chirurgische Interventionen erforderte,
- es zu Dosierungsänderungen, Studienabbruch, signifikanter zusätzlicher medikamentöser Therapie oder anderer Therapie führte.

**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.

**Auftreten von ADA**

Das Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Evinacumab wurde mithilfe eines spezifischen Assays in einem Zentrallabor ermittelt. Alle Blutproben zur Bestimmung des Anti-Drug-Antikörperstatus wurden den Studienteilnehmern vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Die Probenentnahmen erfolgten während der Langzeitstudie zum Screening (Tag 1) und an Tag 169 (in einem Zeitfenster von  $\pm 7$  Tagen).

**Datenanalyse**

Die Daten zur Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wurden deskriptiv erfasst und enthalten die Anzahl (n) und den prozentualen Anteil (%) 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, erstellt. 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 Safety Analysis Set innerhalb jeder Patientengruppe.

**Ergebnisdarstellung**

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

- 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 sowie bei  $\geq 10$  Patienten insgesamt und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens 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 SUE 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):
  - Anaphylaktische Reaktionen;
  - Moderate oder schwere Infusionsreaktionen;
  - Anstieg von ALT oder AST:  $\geq x$  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.
- 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 4-191: 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-1719	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. 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 SAF 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****Safety Analysis Set**

Tabelle 4-192: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Mindestens 1 UE, n (%)	33 (71,7)	60 (85,7)	11 (91,7)	1 (50,0)
Mindestens 1 schwerwiegendes UE, n (%)	5 (10,9)	22 (31,4)	1 (8,3)	0
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	0	3 (4,3)	0	0
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte, n (%)	1 (2,2)	1 (1,4)	0	0
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	4 (8,7)	6 (8,6)	0	0
Mindestens 1 mildes UE, n (%)	10 (21,7)	17 (24,3)	5 (41,7)	1 (50,0)
Mindestens 1 moderates UE, n (%)	19 (41,3)	29 (41,4)	5 (41,7)	0

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

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Mindestens 1 schweres UE, n (%)	4 (8,7)	14 (20,0)	1 (8,3)	0
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLTG kodiert.            Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p>				



In Tabelle 4-192 ist die Übersicht von unerwünschten Ereignissen (UE) während der Langzeitstudie R1500-CL-1719 dargestellt. Bei insgesamt 33/46 Patienten (71,7 %) in der NE-Gruppe und 60/70 Patienten (85,7 %) in der CE-Gruppe trat mindestens ein UE auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) erlitten 5/46 Patienten (10,9 %) in der CE-Gruppe und 22/70 Patienten (31,4 %). Bei 1/46 Patienten (2,2 %) in der NE-Gruppe und 1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe trat jeweils ein UE auf, welches zum Tode führte. 3/70 Patienten (4,3 %) der CE-Gruppe hatten dokumentierte UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten. Bei zwei dieser drei Patienten erfolgte der Abbruch aufgrund einer Schwangerschaft, das ein im Studienprotokoll definiertes UE von besonderem Interesse für diese Langzeitstudie darstellte.

Die meisten UE, welche während der Langzeitstudie auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der NE-Gruppe traten bei 10/46 Patienten (21,7 %) mindestens ein mildes und bei 19/46 Patienten (41,3 %) mindestens ein moderates UE auf. In der CE-Gruppe wurden bei 17/70 Patienten (24,3 %) milde UE und bei 29/70 Patienten (41,4 %) mindestens ein moderates UE dokumentiert. Mindestens ein schweres UE trat bei 4/46 Patienten (8,7 %) in der NE-Gruppe und bei 14/70 Patienten (20,0 %) in der CE-Gruppe auf.

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

Tabelle 4-193: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Mindestens 1 UE, n (%)	33 (71,7)	60 (85,7)	11 (91,7)	1 (50,0)
<b>Herzerkrankungen</b>	6 (13,0)	16 (22,9)	-	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	14 (30,4)	32 (45,7)	5 (41,7)	1 (50,0)
Übelkeit	4 (8,7)	10 (14,3)	2 (16,7)	1 (50,0)
Diarrhoe	3 (6,5)	7 (10,0)	-	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	17 (37,0)	31 (44,3)	3 (25,0)	0
Grippeähnliche Erkrankung	4 (8,7)	12 (17,1)	1 (8,3)	0
Fieber (Pyrexie)	3 (6,5)	7 (10,0)	2 (16,7)	0

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Erkrankung des Immunsystems</b>	3 (6,5)	7 (10,0)	1 (8,3)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	25 (54,3)	41 (58,6)	8 (66,7)	1 (50,0)
Nasopharyngitis	11 (23,9)	12 (17,1)	5 (41,7)	0
Coronavirus Infektion	5 (10,9)	14 (20,0)	1 (8,3)	1 (50,0)
Gastroenteritis	7 (15,2)	3 (4,3)	2 (16,7)	0
Harnwegsinfektion	3 (6,5)	7 (10,0)	-	-
Rhinitis	-	-	2 (16,7)	0
Virale Gastroenteritis	-	-	0	1 (50,0)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	9 (19,6)	20 (28,6)	4 (33,3)	0
<b>Untersuchungen</b>	8 (17,4)	13 (18,6)	4 (33,3)	0
Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	-	-	3 (25,0)	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	15 (32,6)	24 (34,3)	3 (25,0)	0
Arthralgie	6 (13,0)	9 (12,9)	1 (8,3)	0

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Rückenschmerzen	4 (8,7)	10 (14,3)	-	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	9 (19,6)	20 (28,6)	2 (16,7)	0
Kopfschmerzen	7 (15,2)	12 (17,1)	2 (16,7)	0
Benommenheit	0	7 (10,0)	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	13 (28,3)	15 (21,4)	3 (25,0)	0
Husten	6 (13,0)	6 (8,6)	2 (16,7)	0
Oropharyngeale Schmerzen	5 (10,9)	1 (1,4)	-	-
Dyspnoe (Luftnot)	-	-	2 (16,7)	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	9 (19,6)	15 (21,4)	3 (25,0)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	2 (4,3)	7 (10,0)	-	-
<b>Augenerkrankungen</b>	-	-	2 (16,7)	0
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGT kodiert.            Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p>				

In Tabelle 4-193 sind die unerwünschten Ereignisse (UE) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) zusammengefasst, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Insgesamt gab es bezüglich der Häufigkeit der UE nach SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm traten in beiden Studiengruppen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (NE-Gruppe: 25/46 Patienten (54,3 %); CE-Gruppe: 41/70 Patienten (58,6 %)). Dabei wurde in beiden Studiengruppen am häufigsten eine Nasopharyngitis berichtet (NE-Gruppe: 11/46 Patienten (23,9 %); CE-Gruppe: 12/70 Patienten (17,1 %)). Bei 14/70 Patienten (20,0 %) in der CE-Gruppe trat eine Coronavirus-Infektion auf. Zudem wurde bei mindestens 10 Patienten UE der SOC Herzerkrankungen (CE-Gruppe: 12/70 Patienten (22,9 %)), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (NE-Gruppe: 14/46 Patienten (30,4 %); CE-Gruppe: 32/70 Patienten (45,7 %)), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (NE-Gruppe: 17/46 Patienten (37,0 %); CE-Gruppe: 31/70 Patienten (44,3 %)), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CE-Gruppe: 30/70 Patienten (28,6 %)), Untersuchungen (CE-Gruppe: 13/70 Patienten (18,6 %)), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (NE-Gruppe: 15/46 Patienten (32,6 %); CE-Gruppe: 24/70 Patienten (34,3 %)), Erkrankungen des Nervensystems (CE-Gruppe: 12/70 Patienten (17,1 %)), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (NE-Gruppe: 13/46 Patienten (28,3 %); CE-Gruppe: 15/70 Patienten (21,4 %)) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CE-Gruppe: 15/70 Patienten (21,4 %)) festgestellt.

Außerdem traten bei mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm UE der folgenden SOC auf: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Gefäßerkrankungen, Augenerkrankungen und Untersuchungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

*Safety Analysis Set*

Tabelle 4-194: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Anaphylaktische Reaktionen</b>				
n (%)	0	0	0	0
<b>Allgemeines allergisches Ereignis</b>				
n (%)	8 (17,4)	16 (22,9)	1 (8,3)	0
Juckreiz	2 (4,3)	2 (2,9)	-	-
Kontaktdermatitis	1 (2,2)	2 (2,9)	1 (8,3)	0
Ekzem	0	3 (4,3)	-	-
Hautausschlag	1 (2,2)	2 (2,9)	-	-
Allergische Rhinitis	1 (2,2)	1 (1,4)	-	-
Pollenallergie	2 (4,3)	0	1 (8,3)	0
Allergische Ödeme	0	1 (1,4)	-	-
Alveolitis	0	1 (1,4)	-	-
Asthma	0	1 (1,4)	-	-
Blasenbildung	0	1 (1,4)	-	-
Dermatose, bulloes	0	1 (1,4)	-	-

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

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Gesichtsödeme	1 (2,2)	1 (1,4)	-	-
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (2,2)	0	-	-
Lippenödem	1 (2,2)	0	-	-
Orale Ulzeration	1 (2,2)	0	-	-
Abschilfernde Haut	1 (2,2)	0	-	-
Gesicht geschwollen	1 (2,2)	0	-	-
Urtikarielle Erscheinungen	0	1 (1,4)	-	-
Chronische Urtikaria	1 (2,2)	0	-	-
<b>Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktion an der Injektionsstelle, die Konsultation erfordern</b>				
n (%)	0	2 (2,9)	0	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0	1 (1,4)	0	0
Nahrungsmittelallergie	0	1 (1,4)	0	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	1 (1,4)	0	0
Kopfschmerz	0	1 (1,4)	0	0
Hypoästhesie	0	1 (1,4)	0	0
<b>Infusionsreaktionen</b>				
n (%)	5 (10,9)	5 (7,1)	1 (8,3)	0

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

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	3 (6,5)	3 (4,3)	-	-
Asthenie	1 (2,2)	1 (1,4)	-	-
Rötung an der Infusionsstelle	1 (2,2)	1 (1,4)	-	-
Wärmegefühl	1 (2,2)	0	-	-
Beschwerden an der Infusionsstelle	0	1 (1,4)	-	-
Juckreiz an der Infusionsstelle	1 (2,2)	0	-	-
Schwellung an der Infusionsstelle	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (2,2)	2 (2,9)	-	-
Kopfschmerzen	1 (2,2)	2 (2,9)	-	-
Hypästhesie	0	1 (1,4)	-	-
Parästhesie	1 (2,2)	0	-	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (4,3)	0	-	-
Akne	1 (2,2)	0	-	-
Juckreiz	1 (2,2)	0	-	-
Schwellendes Gesicht	1 (2,2)	0	-	-
<b>Herzerkrankungen</b>	0	1 (1,4)	-	-



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

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (1,4)	-	-
<b>Untersuchungen</b>	1 (2,2)	0	-	-
Glukose im Blut erniedrigt	1 (2,2)	0	-	-
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	1 (2,2)	0	-	-
Muskelspasmen	1 (2,2)	0	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
Husten	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
Dyspnoe (Luftnot)	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
<b>Schwangerschaft</b>				
Schwangerschaft	0	4 (5,7)	-	-
<b>Neurokognitive Ereignisse</b>				
n (%)	0	1 (1,4)	0	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	1 (1,4)	-	-
Veränderung des Gemütszustandes	0	1 (1,4)	-	-
<b>Pankreatitis</b>				
n (%)	0	0	0	0
<b>Katarakt</b>				

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

	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Katarakt	0	1 (1,4)	-	-
<b>Neuaufreten von Diabetes <sup>a</sup></b>				
n (%)	1 (2,3)	2 (3,1)		
Hb <sub>A1c</sub> <sup>b</sup>	0	1 (1,5)		
Nüchtern-Glukose <sup>c</sup>	1 (2,3)	1 (1,5)		
<b>Diabetische Komplikationen</b>				
n (%)	1 (2,2)	1 (1,4)	0	0
<b>Glukosestoffwechselstörungen (inkl. Diabetes mellitus)</b>	1 (2,2)	1 (1,4)	-	-
Diabetes mellitus (inkl. Subtypen)	0	1 (1,4)	-	-
Diabetes mellitus Typ 2	0	1 (1,4)	-	-
<b>Hyperglykämien ANE</b>	1 (2,2)	0	-	-
Hyperglykämie	1 (2,2)	0	-	-
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGT kodiert.</p> <p>Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p> <p>a: Jede prozentuale Berechnung einschließlich aller Unterkategorien basiert auf der Anzahl der Patienten ohne Diabetes mellitus bei Studienbeginn in jeder Studiengruppe.</p> <p>b: Mindestens zwei Hb<sub>A1c</sub>-Werte <math>\geq 6,5</math> %</p> <p>c: Mindestens zwei Nüchtern-Glukosewerte <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/l)</p>				

Die während der Langzeitstudie R1500-CL-1719 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-194 dargestellt.

*Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktion an der Injektionsstelle, die eine Konsultation erfordern*

Allergische Reaktionen und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Beurteilung oder eine medizinische Behandlung erforderten, waren im Protokoll definierte UE von besonderem Interesse. Zum finalen Datenschnitt dieser Studie hatten lediglich 2/70 Patienten (2,9 %) der CE-Gruppe allergische Reaktionen, die eine Konsultation und/oder medizinische Behandlung erforderten. Bei 1/70 Patienten (1,4 %) traten als nicht schwerwiegende allergische Reaktion Kopfschmerzen und Hypästhesie auf.

Bei 1/70 Patienten (1,4 %) in der CE-Gruppe trat eine schwerwiegende allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Lebensmittelallergie auf. Der Patient, der bereits vor Studienbeginn eine Allergie gegen Sesam hatte, entwickelte innerhalb von Minuten nach dem Verzehr einer mit Sesampaste zubereiteten Speise allergische Symptome. Zu den Symptomen gehörten Keuchen, Nesselsucht/Ausschlag und eine geschwollene Zunge. Der Patient wurde in der Notaufnahme untersucht und eine Behandlung mit Epinephrin, Salbutamol, Diphenhydramin, Dexamethason Prednison und Famotidin initiiert. Das Ereignis wurde innerhalb von 2 Tagen als behoben gemeldet.

*Allgemeines allergisches Ereignis*

Zu den allgemeinen allergischen Ereignissen, die bei mehr als einem Patienten in der Gesamtpopulation gemeldet wurden, gehörten Juckreiz (NE-Gruppe: 2/46 Patienten (4,3 %); CE-Gruppe: 2/70 Patienten (2,9 %)), Kontaktdermatitis (NE-Gruppe: 1/46 Patienten (2,2 %); CE-Gruppe: 2/46 Patienten (2,9 %)), Ekzem (CE-Gruppe: 3/70 Patienten (4,3 %)), Hautausschlag (NE-Gruppe: 1/46 Patienten (2,2 %); CE-Gruppe: 2/70 Patienten (2,9 %)), allergische Rhinitis (NE-Gruppe: 1/46 Patienten (2,2 %); CE-Gruppe: 1/70 Patienten (1,4 %)) und Pollenallergie (NE-Gruppe: 2/46 Patienten (4,3 %)). Keines der allgemeinen allergischen Ereignisse war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der Studie.

Die urtikarielle Erscheinung, die bei 1/70 Patienten in der CE-Gruppe vorkam, war von schwerer Intensität und trat etwa 2 Wochen nach der 18. Infusion auf, ohne Zusammenhang mit dem Studienmedikament. Um die Ursache zu ermitteln, wurde die Behandlung des Patienten von Triamcinolon auf Fluocinonid umgestellt und eine Biopsie des Oberarms durchgeführt. Laut Patientenbericht wurde als Ursache der urtikariellen Erscheinung ein Insektenstich festgestellt, welcher zu keiner Änderung der Studienbehandlung führte.

*Infusionsreaktionen*

Zu den Infusionsreaktionen, die bei mehr als einem Patienten in der Gesamtpopulation auftraten, gehörten Kopfschmerzen (NE-Gruppe: 1/46 Patienten (2,2 %); CE-Gruppe: 2/70 Patienten (2,9 %)) sowie Asthenie (NE-Gruppe: 1/46 Patienten (2,2 %); CE-Gruppe: 1/70 Patienten (1,4 %)) und Rötungen an der Infusionsstelle (NE-Gruppe: 1/46 Patienten

(2,2 %); CE-Gruppe: 1/70 Patienten (1,4 %)). Die meisten Infusionsreaktionen waren nicht schwerwiegend und von milder oder moderater Intensität. Nur eine Infusionsreaktion wurde als schwer und schwerwiegend bewertet (Myokardinfarkt) und eine weitere als nicht schwerwiegend und schwer (Asthenie). Der Myokardinfarkt erfüllte jedoch nicht die Kriterien für eine Infusionsreaktion (d.h. Auftreten innerhalb von 2 Stunden nach Beendigung der Infusion mit dem Studienmedikament). Die meisten Infusionsreaktionen führten nicht zu Unterbrechungen der Behandlung. Das Ereignis Kopfschmerzen führte in einem Fall zum dauerhaften Abbruch der Behandlung. Als Ursache wurde ein schwerer ischämischer Schlaganfall vermutet. Dieses UE wurde als nicht auf das Studienmedikament zurückzuführen eingestuft. Die weiteren Infusionsreaktionen wurden alle als geheilt oder behoben gemeldet.

#### *Neurokognitive Ereignisse*

In der CE-Gruppe erfüllte lediglich 1/70 Patienten (1,4 %) die Kriterien für neurokognitive Ereignisse als UE von besonderem Interesse (PT Veränderung des Gemütszustandes). Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht auf das Studienmedikament zurückzuführen eingestuft.

**Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*****Safety Analysis Set***

Tabelle 4-195: Auftreten von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Schwere UE</b>				
Mindestens 1 schweres UE	4 (8,7)	14 (20,0)	1 (8,3)	0
<b>Herzerkrankungen</b>	2 (4,3)	8 (11,4)	-	-
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (1,4)	-	-
Angina Pectoris	0	1 (1,4)	-	-
Aortenklappenerkrankungen	0	1 (1,4)	-	-
Atriomegalie	0	1 (1,4)	-	-
Herzstillstand	1 (2,2)	0	-	-
Herzinsuffizienz akut	0	1 (1,4)	-	-
Herzinsuffizienz chronisch	1 (2,2)	0	-	-
Koronararterienkrankheit	0	1 (1,4)	-	-
Linksherzhypertrophie	0	1 (1,4)	-	-
Myokardinfarkt	0	1 (1,4)	-	-
Supraaortale Aortenstenose	0	1 (1,4)	-	-

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	2 (2,9)	1 (8,3)	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung	0	1 (1,4)	-	-
Intestinale Ischämie	0	1 (1,4)	-	-
Gastroenteritis	-	-	1 (8,3)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	1 (2,2)	0	-	-
Asthenie	1 (2,2)	0	-	-
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (2,2)	1 (1,4)	-	-
Candidose des Ösophagus	0	1 (1,4)	-	-
Pneumonie	1 (2,2)	0	-	-
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1 (2,2)	2 (2,9)	-	-
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
Rippenfraktur	0	1 (1,4)	-	-
Skapulafraktur	0	1 (1,4)	-	-
Traumatische Leberverletzung	0	1 (1,4)	-	-

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Vaskuläres Pseudoaneurysma	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	0	1 (1,4)	-	-
Hyponatriämie	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	2 (2,9)	-	-
Ischämischer Schlaganfall	0	1 (1,4)	-	-
Spinales epidurales Hämatom	0	1 (1,4)	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	1 (1,4)	-	-
Gemütszustand verändert	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	0	2 (2,9)	-	-
Akute Nierenschädigung	0	1 (1,4)	-	-
Niereninfarkt	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	0	1 (1,4)	-	-
Urtikaria	0	1 (1,4)	-	-
<b>Schwerwiegende UE</b>				

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	5 (10,9)	22 (31,4)	1 (8,3)	0
<b>Herzerkrankungen</b>	3 (6,5)	11 (15,7)	-	-
Angina Pectoris	0	2 (2,9)	-	-
Instabile Angina Pectoris	0	2 (2,9)	-	-
Aortenklappenerkrankungen	0	2 (2,9)	-	-
Koronararterienkrankheit	0	2 (2,9)	-	-
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (1,4)	-	-
Vorhofflimmern	1 (2,2)	0	-	-
Herzstillstand	1 (2,2)	0	-	-
Herzinsuffizienz akut	0	1 (1,4)	-	-
Herzinsuffizienz chronisch	1 (2,2)	0	-	-
Verschluss der Koronararterie	0	1 (1,4)	-	-
Stenose der Koronararterie	0	1 (1,4)	-	-
Myokardinfarkt	0	1 (1,4)	-	-
Supravalvuläre Aortenstenose	0	1 (1,4)	-	-
<b>Augenerkrankungen</b>	0	1 (1,4)	-	-
Katarakt	0	1 (1,4)	-	-
Glaukom	0	1 (1,4)	-	-



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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	1 (1,4)	-	-
Intestinale Ischämie	0	1 (1,4)	-	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	0	2 (2,9)	-	-
Brustschmerzen	0	2 (2,9)	-	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0	1 (1,4)	-	-
Nahrungsmittelallergie	0	1 (1,4)	-	-
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	2 (4,3)	1 (1,4)	1 (8,3)	0
Gastroenteritis	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
Candidose des Ösophagus	0	1 (1,4)	-	-
Pneumonie	1 (2,2)	0	-	-
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1 (2,2)	2 (2,9)	1 (8,3)	0
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
Fraktur der Halswirbelsäule	0	1 (1,4)	-	-
Rippenfraktur	0	1 (1,4)	-	-

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Skapulafraktur	0	1 (1,4)	-	-
Vaskuläres Psyseudoaneurysma	1 (2,2)	0	1 (8,3)	0
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	0	1 (1,4)	-	-
Krebs der Prostata	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	2 (2,9)	-	-
Ischämischer Schlaganfall	0	1 (1,4)	-	-
Spinales epidurales Hämatom	0	1 (1,4)	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	1 (1,4)	-	-
Gemütszustand verändert	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	0	1 (1,4)	-	-
Niereninfarkt	0	1 (1,4)	-	-
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	1 (2,2)	0	-	-
Eierstockzyste rupturiert	1 (2,2)	0	-	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (2,2)	2 (2,9)	-	-

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

Systemorganklasse und bevorzugter Term	Gesamtpopulation		Teilpopulation Jugendliche	
	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	New Evinacumab (NE) (N = 12)	Continue Evinacumab (CE) (N = 2)
Aortenstenose	0	1 (1,4)	-	-
Arteriosklerose	0	1 (1,4)	-	-
Stenose einer peripheren Arterie	1 (2,2)	0	-	-
<p>Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 26.0) in SOC und PT sowie in LLT, HLT und HLGT kodiert.            Patienten, die zwei oder mehr UE mit dem gleichen PT gemeldet haben, wurden für diesen Begriff nur einmal gezählt. Patienten, die zwei oder mehr UE mit unterschiedlichen PT innerhalb derselben SOC gemeldet haben, wurden nur einmal in dieser SOC gezählt.</p>				

In Tabelle 4-195 sind die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) dargestellt, die während der Langzeitstudie R1500-CL1719 auftraten. Keines der schweren oder schwerwiegenden Ereignisse nach SOC und PT trat bei  $\geq 5\%$  der Patienten in beiden Studiengruppen auf.

#### *Schwere UE*

Insgesamt traten bei 4/46 Patienten (8,7 %) in der NE-Gruppe und bei 14/70 Patienten (20,0 %) in der CE-Gruppe UE auf, die als schwer bewertet wurden. Keine der schweren UE traten bei mehr als einem Patienten auf. Die meisten schweren UE wurden der SOC Herzerkrankungen zugeordnet, von denen zwei Ereignisse auf PT-Ebene auch schwerwiegend waren und tödlich endeten (Myokardinfarkt und Herzstillstand).

Nur ein schweres UE in der NE-Gruppe (1/46 Patienten (2,2 %)) wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (PT Asthenie), das auch die Kriterien für eine Infusionsreaktion für diese Studie erfüllte und bei den UE von besonderem Interesse aufgeführt wird. Ebenso erfüllte das schwere UE einer Veränderung des Gemütszustandes als neurokognitives Ereignis die Kriterien für ein UE von besonderem Interesse und wird in dem dazugehörigen Abschnitt erläutert. Das schwere UE PT Urtikaria erfüllte die Kriterien für ein allgemeines allergisches Ereignis für diese Studie und wird ebenfalls bei den UE von besonderem Interesse näher beschrieben.

#### *Schwerwiegende UE*

Bei 5/46 Patienten (10,9 %) der NE-Gruppe und bei 22/70 Patienten (31,4 %) in der CE-Gruppe traten insgesamt schwerwiegende UE auf. Die häufigsten schwerwiegenden UE in der Gesamtpopulation, die bei mehr als einem Patienten auftraten, wurden der SOC Herzerkrankungen zugeordnet und umfassten bei jeweils 2/70 Patienten (2,9 %) der CE-Gruppe auf PT-Ebene Angina pectoris, instabile Angina, Aortenklappenerkrankungen und Koronararterienkrankheit. Keines der schwerwiegenden UE wurde als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet. Zwei UE, die als schwerwiegend beurteilt wurden, hatten einen tödlichen Ausgang (Herzstillstand in der NE-Gruppe und Myokardinfarkt in der CE-Gruppe). Sechs schwerwiegende UE bei 5 Patienten führten zu einer Unterbrechung der Studieninfusionen. Alle schwerwiegenden UE wurden entweder als geheilt oder behoben gemeldet mit Ausnahme der schwerwiegenden UE mit tödlichem Ausgang sowie der beiden Ereignisse Herzklappenerkrankung und Prostatakrebs.

Dass es während der Langzeitstudie R1500-CL1719 zu schwerwiegenden Ereignissen kam, welche primär der SOC Herzerkrankungen zuzuordnen sind, ist bei den Betroffenen wahrscheinlich durch deren Alter und der damit verbundenen langen Krankheitsgeschichte mit ggf. unzureichender lipidsenkender Therapie zu begründen. Diese Faktoren führen im Verlauf des Lebens der betroffenen Patienten jeweils zu einer besonders hohen kumulativen LDL-C-Exposition, welche direkt mit dem kardiovaskulären Risiko eines Patienten korreliert (6, 41, 105, Ference, 2017 #21).

*Beschreibung der aufgetretenen schwerwiegenden UE mit tödlichem Ausgang*

Das Ereignis Myokardinfarkt mit tödlichem Ausgang trat bei einem 56-jährigen Patienten mit einer Reihe von Vorerkrankungen wie Bluthochdruck (unter blutdrucksenkenden Medikamenten), Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, koronarer Revaskularisation (koronare Bypass-Operation), Karotis-Endarteriektomie, Karotisverschluss > 50 %, periphere Arterienerkrankung, periphere Revaskularisationsverfahren (Angioplastie und Stenting) bei peripherer Arterienerkrankung, Karotisstenose sowie koronare Herzkrankheit in der Familienanamnese auf. So ist der eingetretene Myokardinfarkt wahrscheinlich auf dessen Alter, die zahlreichen kardiovaskulären Vorerkrankungen sowie die lange HoFH-Krankheitsgeschichte (HoFH-Diagnose im Jahr 1983) zurückzuführen.

Auch der Patient mit einem tödlichen Herzstillstand im Alter von 54 Jahren litt vor Beginn der Studie unter einer Reihe von Vorerkrankungen wie Herzgeräuschen, chronisch stabiler Angina pectoris, Bluthochdruck (mit blutdrucksenkenden Medikamenten) und einer Aortenklappenerkrankung. Zudem war der Patient mit einer Krankheitsgeschichte von 26 Jahren (HoFH-Diagnose im Jahr 1993) bereits lange Zeit einem erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel und dem damit verbundenen kardiovaskulären Risiko ausgesetzt.

Der Prüfarzt ging bei beiden schwerwiegenden Ereignissen mit tödlichem Ausgang nicht davon aus, dass diese im Zusammenhang mit dem Studienmedikament standen.

**Immunogenität***Gesamte Studiendauer (Anti-Evinacumab-Antibody Analysis Set)*

Tabelle 4-196: Immunogenität (Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern) während weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>New Evinacumab (NE) (N = 46)</b>	<b>Continue Evinacumab (CE) (N = 70)</b>	<b>Gesamtpopulation (N =116)</b>
<b>ADA-Status</b>			
n (%)	46 (100)	70 (100)	116 (100)
ADA negativ, n (%)	44 (95,7)	65 (92,9)	109 (94,0)
Bestehende Immunreaktivität, n (%)	1 (2,2)	4 (5,7)	5 (4,3)
Verstärktes Auftreten durch die Behandlung, n (%)	0	0	0
<b>Auftreten von ADA während der Behandlung</b>			
n (%)	1 (2,2)	1 (1,4)	2 (1,7)
Dauerhaft	0	0	0
Unbestimmt	0	0	0
Transient	1 (2,2)	1 (1,4)	2 (1,7)

	New Evinacumab (NE) (N = 46)	Continue Evinacumab (CE) (N = 70)	Gesamtpopulation (N =116)
<b>Maximale Titer-Kategorie, n (%)</b>			
Niedrig (< 1000)	1 (2,2)	1 (1,4)	2 (1,7)
Moderat (1000 - 10.000)	0	0	0
Hoch (> 10.000)	0	0	0
<b>NAb</b>			
n (%)	46 (100)	70 (100)	116 (100)
NAb negativ, n (%)	44 (95,7)	68 (97,1)	112 (96,6)
NAb positiv, n (%)	2 (4,3)	2 (2,9)	4 (3,4)

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 4-196 dargestellt. Eine bereits bestehende Immunreaktivität wurde in der NE-Gruppe bei 1/46 Patienten (2,2 %) und bei 4/70 Patienten (5,7 %) in der CE-Gruppe festgestellt. Insgesamt entwickelten lediglich 2/116 Patienten (1,7 %) der Gesamtpopulation während der Behandlung mit Evinacumab ADA (NE-Gruppe: 1/46 Patienten (2,2 %); CE-Gruppe: 1/70 Patienten (1,4 %)). Die Entwicklung von ADA wurde bei beiden Teilnehmern als vorübergehend eingestuft mit niedrigen (< 1000) Titern. ADA-positive Proben wurden zusätzlich auf das Auftreten von NAb untersucht. In den analysierten Proben waren 2/46 Patienten (4,3 %) der NE-Gruppe und 2/70 Patienten (2,9%) in der CE-Gruppe positiv für NAb. Dabei waren keine eindeutigen Auswirkungen von ADA oder NAb auf die Pharmakokinetik von Evinacumab feststellbar.

### Gesamtschau der Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Sicherheit in dieser Studie stimmen mit denen in früheren klinischen Studien mit Evinacumab beobachteten überein, einschließlich der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629), und weisen auf ein konsistentes, günstiges Sicherheitsprofil bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HoFH auch bei langfristiger Evinacumab-Exposition von bis zu 188 Wochen hin. So waren die UE bei den meisten Patienten mild oder moderat und nur bei wenigen Patienten traten UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation auf.

Lediglich bei einem Patienten trat ein nicht schwerwiegendes UE auf, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte. Das Ereignis Kopfschmerz trat in Zusammenhang mit einer nicht schwerwiegenden Hypästhesie während einer Infusion des Studienmedikaments auf, wurde aber als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft. Die vermutete Ursache für das Ereignis war eine zugrunde liegende Vorerkrankung (schwerer ischämischer Schlaganfall), die etwa zwei Monate vor dem Ereignis aufgetreten war.

Die häufigsten schwerwiegenden UE traten in der SOC Herzerkrankungen auf und umfassten auf PT-Ebene Angina pectoris, Angina pectoris instabil, Aortenklappenerkrankung, koronare Herzkrankheit und Schmerzen in der Brust. Keines der schwerwiegenden UE wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Bei zwei Patienten kam es zu UE, die zum Tod führten (Myokardinfarkt und Herzstillstand), jedoch im Einklang mit der zugrunde liegenden HoFH-Erkrankung sowie der langen Krankheitsgeschichte standen und als nicht auf das Studienmedikament zurückzuführen bewertet wurden.

Hinsichtlich der definierten UE von besonderem Interesse kam es bei keinem Studienteilnehmer zu einer anaphylaktischen Reaktion, einer symptomatischen Überdosierung mit dem Prüfpräparat, neurologischen Ereignissen, Pankreatitis oder einer potenziellen Immunkomplex-Erkrankung. Die gemeldeten UE von besonderem Interesse (allgemeine allergische Ereignisse, einschließlich allergischer Reaktionen und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine ärztliche Konsultation und/oder Behandlung erforderten; Infusionsreaktionen; Anstieg der Transaminasen; Schwangerschaft; neurokognitive Ereignisse; Neuauftreten von Diabetes; diabetische Komplikationen (bei Patienten mit vorbestehender Erkrankung), Muskelereignisse und Katarakte) stellten keine neuen Sicherheitsprobleme bei der Behandlung mit Evinacumab dar. Zwar erlitt ein Patient einen schweren akuten Myokardinfarkt, der vom Prüfarzt als Infusionsreaktion dokumentiert wurde, allerdings stand das Ereignis in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion. Somit erfüllte das Ereignis nicht die im Studienprotokoll vorgegebenen Kriterien für eine Infusionsreaktion und wurde als behandlungsunabhängig bewertet.

Die Entwicklung von ADA und NAb während der Behandlung mit Evinacumab war selten und transient mit niedrigen Titern. Dabei waren keine eindeutigen Auswirkungen von ADA oder NAb auf die Pharmakokinetik von Evinacumab feststellbar.

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

#### **4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

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

Tabelle 4-197: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>												
<b>LDL-C-Reduktion</b>												
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>	• <sup>i</sup>
Absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Veränderung weiterer Blutlipide</b>												



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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Prozentuale Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	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.	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.	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.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Veränderung der Apolipoproteine</b>												
Prozentuale Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	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.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen</b>												
Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit</b>												
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>												
Gesamtrate der UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	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.	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.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpoint	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>e</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
Gesamtrate der UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	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.	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.	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.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>UE von besonderem Interesse</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (ADA)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	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: &lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre                      b: Männlich vs. weiblich                      c: Weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. nicht spezifiziert vs. Sonstige                      d: Hispanisch oder Latino vs. nicht hispanisch oder Latino vs. nicht spezifiziert                      e: Ja vs. nein</p>												

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

Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Ethnischer Hintergrund <sup>c</sup>	Ethnizität <sup>d</sup>	Apherese-Status <sup>e</sup>	Region <sup>f</sup>	LDL-C-Wert zur Baseline <sup>g</sup>	HoFH-Genotyp <sup>h</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	negativ/negativ-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR-Allelen <sup>e</sup>	null/null-Mutation in beiden LDLR- oder LDLRAP1-Allelen <sup>e</sup>
<p>f: Japan vs. Rest der Welt                      g: &lt; 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl                      h: Homozygot vs. Compound-heterozygot vs. Heterozygot vs. Sonstige                      i: Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen, die für Merkmale mit jeweils mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe durchgeführt wurden, sind in Anhang 4-G zu finden. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie R1500-CL-1719 wurde auf die Durchführung von statistischen Interaktionstests und die detaillierte Darstellung im Dossier verzichtet.</p>												

Für die primäre Wirksamkeitsanalyse in der Studie R1500-CL-1719 wurden für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels“ relativ zur Baseline a priori geplante deskriptive Subgruppenanalysen nach den in Tabelle 4-197 aufgeführten Merkmalen durchgeführt. Dabei wurde aufgrund des fehlenden Vergleichsarms auf die Durchführung von statistischen Interaktionstests und die detaillierte Darstellung im Dossier verzichtet.

Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen, die für Merkmale mit jeweils mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe durchgeführt wurden, sind in dem separaten Anhang 4-G zu finden. Da die Patienten der Studie R1500-CL-1719 überwiegend aus der pivotalen RCT-Studie ELIPSE-HoFH stammten, in der hinsichtlich der Subgruppenmerkmale keine signifikanten Effekte zu beobachten waren, ist nicht zu erwarten, dass in der Studie R1500-CL-1719 eine bedeutende Effektmodifikation beobachtbar wäre.

#### **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-1719 (56, 117-119, 121-125)

### **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 wurden die Studienunterlagen der pivotalen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH der Phase 3 herangezogen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Langzeitstudie R1500-CL-1719 dargestellt, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH zu demonstrieren.

#### **Evidenzstufe**

Die Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3 und entspricht damit gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA der höchsten Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“) (21). Dies trifft insbesondere für die randomisierte DBTP zu, in der die Patienten insgesamt 24 Wochen nach randomisierter Zuteilung doppelt verblindet entweder mit Evinacumab oder Placebo behandelt wurden. In der

24 Wochen andauernden OLTP, die sich an die DBTP anschloss, wurden alle Patienten mit Evinacumab behandelt, um Langzeiteffekte der Behandlung mit Evinacumab zu untersuchen. In der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 der Phase 3 wurden alle Patienten über einen Zeitraum von bis zu 188 Wochen mit Evinacumab behandelt. Als nicht vergleichende klinische Studie ist die Studie R1500-CL-1719 gemäß der VerFO des G-BA der Evidenzstufe IV zuzuordnen (21).

### **Studienqualität und Verzerrungspotenzial**

Die Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie erfolgte für die offene Phase 3-Studie R1500-CL-1719 zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab anhand des TREND-Statements.

Die Studie ELIPSE-HoFH 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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F untersucht. Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Evinacumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Lipoprotein-Apherese und Region. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Evinacumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenteilung gewährleistet war. Die Studienteilnehmer, die leitenden Prüfarzte und das Personal des Studienzentrums sowie der Sponsor blieben während der gesamten DBTP (bis zu Woche 24) verblindet. Erhobene Endpunktdaten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial hätten beeinflussen können. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die DBTP als niedrig eingeschätzt.

Nach Ende der DBTP zu Woche 24 folgte die einarmige 24-wöchige OLTP. Da für diesen Studienabschnitt alle behandelten Patienten unverblindet Evinacumab erhielten, ist für diesen

Studienabschnitt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen. Die im Dossier zusätzlich gezeigte Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 ermöglicht es, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Evinacumab von bis zu 188 Wochen darzulegen und damit die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zu belegen. Während der Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden alle Patienten mit Evinacumab behandelt, was einem einarmigen Studiendesign entspricht und mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht. Wenngleich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss, wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte wie die Einhaltung des ITT-Prinzips, die Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte bewertet.

### **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 Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels als prozentuale und absolute Veränderung 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 (61). 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 (69). 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“ (68).

Die Veränderung der Apolipoproteine, gemessen anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 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 weiterer Blutlipide, darunter Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C, wurde jeweils anhand der prozentualen und absoluten Veränderung im Vergleich zur Baseline gemessen. Die Veränderung der Blutlipide steht sowohl im Falle von Lp(a), Gesamtcholesterin als auch von TG direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht

entgegen. 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 EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese (LA) erfüllen, auf der Basis der LDL-C-Plasmaspiegel der Studienteilnehmer bestimmt. Die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienen, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese im Jahr 2012 veröffentlicht (38). In der randomisierten kontrollierten Studie ELIPSE-HoFH sowie der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden die Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankengeschichte dementsprechend dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention (LDL-C > 120-130 mg/dl) zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention (LDL-C > 160 mg/dl) zugeordnet. Um der seit der Planung der Studie ELIPSE-HoFH erfolgten Entwicklung des therapeutischen Standards bei HoFH Rechnung zu tragen, wurde post-hoc zusätzlich der Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer LA erfüllen, bestimmt. Eine LA sollte laut der DGfN (2019) zur primären bzw. sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen initiiert werden, wenn Patienten mit HoFH einen LDL-C-Plasmaspiegel von > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) bzw. > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) aufweisen. Außerdem wurde post-hoc der Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA erfüllen, analysiert. Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen im Jahr 2023 veröffentlichten Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für Patienten in der Primärprävention ein LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und für Patienten in der Sekundärprävention ein LDL-C > 55 mg/dl (1,4 mmol/l) zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA ergibt.

Diese validen Endpunkte zur Darstellung des Apheresebedarfs, insbesondere der Anteil der Patienten, welche die aktuellen Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen, stellen einen geeigneten Indikator dar, um die Apheresefreiheit in der klinischen Realität zu demonstrieren, da die Apherese gestoppt oder weniger häufig angewendet würde, sofern ein Patient die Kriterien nicht erfüllt bzw. die empfohlenen LDL-C-Werte erreicht. Wenn ein Patient diese Kriterien nicht erfüllt, wird eine LA-Behandlung auch nicht initiiert. Somit bildet der Anteil an Patienten, die die Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, direkt den Anteil an Patienten ab, bei denen eine LA notwendig ist. Aufgrund des invasiven und zeitaufwändigen Charakters der Apherese als nicht-medikamentöse Behandlungsoption der HoFH stellt ein verringerter Bedarf bzw. die Vermeidung einer Apherese einen erheblichen Nutzen für die Patienten dar und ist für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab geeignet. Die Apheresefreiheit wurde auch seitens des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) nach § 8 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (3).



Zur weiteren Erfassung der Morbidität von HoFH-Patienten wurde die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) eingesetzt und die Veränderung im HADS-Gesamtscore erfasst. Der anerkannte und validierte HADS-Fragebogen erfasst die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche in einem nicht-psychiatrischen medizinischen Setting und ist damit ein valider und patientenrelevanter Endpunkt.

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.

### **Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen**

Die Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Zulassungsstudie. Die maximale Wirksamkeit von Evinacumab hinsichtlich der LDL-C-Reduktion war innerhalb der 24-wöchigen DBTP bereits nach acht Wochen erreicht. Die Daten der 24 Wochen andauernden OLTP wurden ebenfalls dargestellt, sodass im vorliegenden Nutzendossier Evidenz zu Langzeitwirksamkeit und -sicherheit mit Evinacumab für einen Zeitraum von 48 Wochen vorliegt. Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017B-222-224) stellt eine Studiendauer von 48 Wochen eine hinreichende Annäherung an einen Zeitraum von einem Jahr dar (3). Zahlreiche Post-hoc-Analysen der Daten der OLTP bestätigen die hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab und zeigen zusätzlich eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit der Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen. Aus diesem Grund wird die Dauer der DBTP von 24 Wochen als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH zu bewerten. Aufgrund des randomisierten, kontrollierten Studiendesigns liefern die Daten der Studie ELIPSE-HoFH insgesamt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Mit der im Dossier zusätzlich dargestellten Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 liegen nun zusätzlich Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Evinacumab von bis zu 188 Wochen vor, welche die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab bestätigen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms wurden die Ergebnisse der Studie R1500-CL-1719 unterstützend zu den Ergebnissen der Studie ELIPSE-HoFH dargestellt.

### ***Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH sind uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2). So wurden alle eingeschlossenen Patienten in der Studie gemäß Produktinformation mit Evinacumab behandelt (1). Die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer entsprach den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung der HoFH und war somit mit der Behandlungssituation von HoFH-Patienten im deutschen Versorgungskontext vereinbar (6, 10). Die Patienten, für die eine Lipoprotein-Apherese im Sinne der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie notwendig war, haben in einer der europäischen EAS-Leitlinie entsprechenden Frequenz von

einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen diese Behandlung erhalten (4, 6). Die medikamentöse lipidsenkende Begleittherapie enthielt, wie in Deutschland üblich (6, 13, 19), bei den meisten Patienten Statine, Ezetimib sowie Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren (PCSK9-Inhibitoren) und Lipoprotein-Apherese (LA) (45).

Einige Patienten aus der Studie ELIPSE-HoFH erhielten Lomitapid/ Lomitapid mesilat, ProbucoI oder Alirocumab, die für den deutschen Versorgungskontext von geringerer Relevanz sind. Daher wurden, um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich zu erhöhen, post-hoc Sensitivitätsanalysen aller Endpunkte für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit ProbucoI- und/oder Lomitapid-Therapie und unter Ausschluss von Patienten, die eine Therapie mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten, durchgeführt. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Dies gilt gleichermaßen für die Ergebnisse der Open-Label-Langzeitstudie R1500-CL-1719. Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden gemäß Produktinformation mit Evinacumab behandelt (1) und die begleitende lipidsenkende Therapie der Studienteilnehmer entsprach den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung der HoFH und war somit mit der Behandlungssituation von HoFH-Patienten im deutschen Versorgungskontext vereinbar (6, 10, 13, 19). Wie auch in der Studie ELIPSE-HoFH wurden die Patienten, für die eine Lipoprotein-Apherese im Sinne der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie notwendig war, in einer in Deutschland für HoFH-Patienten üblichen und den europäischen Behandlungsrichtlinien entsprechenden Frequenz behandelt.

### ***Umsetzung der zVT***

Gemäß der aktuellen Produktinformation sollten HoFH-Patienten vor dem Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten haben (1). Zudem zeigt die Versorgungsrealität in Deutschland, dass fast alle HoFH-Patienten neben der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie eine LA als nicht-medikamentöse Therapieoption benötigen und damit der Teilpopulation angehören, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.

In der Studie ELIPSE-HoFH erhielten zur Baseline 64/65 Patienten (98,5 %) der gesamten Studienpopulation eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie einschließlich Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren und LA (45). 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. War ein Patient beispielsweise nicht in der Lage, eine Hochdosis-Statintherapie zu erhalten, so wurde dies vom Prüfarzt unter Angabe von Gründen (mangelnde Wirksamkeit, muskuläre Nebenwirkungen, zu erwartende Nebenwirkungen, andere Gründe) dokumentiert. Für fast alle Patienten kam demnach eine

weitere Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht in Betracht. Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte lipidsenkende Therapie“ in der Studienpopulation der ELIPSE-HoFH-Studie adäquat umgesetzt.

Die Phase-3-Studie R1500-CL-1719 ist eine offene Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab. 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.

Insgesamt ist die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise, insbesondere der Ergebnisse der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH, als hoch zu bewerten, woraus sich für die Ableitung der Aussagesicherheit ein **Hinweis** ergibt.

#### **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 basiert auf der randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Phase 3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH. In Tabelle 4-198 sind alle im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus der RCT ELIPSE-HoFH aufgeführt. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit aus der Studie ELIPSE-HoFH sind in Tabelle 4-199 bis Tabelle 4-204 zusammengefasst.

Tabelle 4-198: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
<b>Mortalität</b>	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	LDL-C-Reduktion	Prozentuale und absolute Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit ≥ 30 % bzw. ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung weiterer Blutlipide	Prozentuale und absolute Veränderung des Non-HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des HDL-C-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
	Veränderung der Apolipoproteine	Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-A1-Plasmaspiegels	X <sup>2</sup>	-
		Prozentuale und absolute Veränderung des Apo-B/Apo-A1-Plasmaspiegel-Verhältnisses	X <sup>2</sup>	-
	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Laborparametrisch ermittelter LDL-C-Plasmaspiegel	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 160 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 120-130 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>2</sup>	X <sup>P</sup>
	Anteil der Patienten, welche die DGfN-	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 100 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
	Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen	Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 70 mg/dl (Primärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
		Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Plasmaspiegel > 55 mg/dl (Sekundärprävention)	X <sup>P</sup>	X <sup>P</sup>
	Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X <sup>2</sup>	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Sämtliche UE, die zum Tod führten	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		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 <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
		Auftreten von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE, einschließlich Standardized MedDRA Queries (SMQ):	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ELIPSE-HoFH	R1500-CL-1719
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf generelle allergische Ereignisse;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf Infusionsreaktionen;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf muskuläre Ereignisse/Erhöhung des Kreatin-Kinase (CK)-Wertes;</li> <li>• Auftreten von UE, bezogen auf diabetische Komplikationen.</li> </ul>		
	Immunogenität	Bildung von Anti-Drug-Antikörpern	X <sup>S</sup>	X <sup>S</sup>
X: Endpunkt wurde erhoben; X <sup>1</sup> : primärer Endpunkt; X <sup>2</sup> : sekundärer Endpunkt; X <sup>S</sup> : Sicherheitsendpunkt; X <sup>P</sup> : post-hoc Endpunkt				

**Ergebnisse zu Morbidität*****LDL-C-Reduktion***

Tabelle 4-199: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt LDL-C-Reduktion (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -134,7 (12,4)	n = 19 LS-MW (SEM) = -2,6 (17,6)	MD (SEM) = -132,1 (21,5) 95 %-KI [-175,3; -88,9] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,2 95 %-KI [-1,8; -0,7]	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -153,2 (16,0)	n = 17 LS-MW (SEM) = 5,4 (21,5)	MD (SEM) = -158,6 (27,6) 95 %-KI [-214,6; -102,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,0; -0,7]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -152,3 (19,5)	n = 11 LS-MW (SEM) = 11,8 (26,3)	MD (SEM) = -164,2 (34,4) 95 %-KI [-234,9; -93,4] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,2; -0,5]	
<b>Prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				



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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -47,1 (4,6)	n = 19 LS-MW (SEM) = 1,9 (6,5)	MD (SEM) = -49,0 (8,0) 95 %-KI [-65,0; -33,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,2; -1,0]	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -47,8 (5,5)	n = 17 LS-MW (SEM) = 7,4 (7,4)	MD (SEM) = 55,2 (9,6) 95 %-KI [-74,4; -35,9] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,4; -1,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -55,4 (5,9)	n = 11 LS-MW (SEM) = 11,0 (7,9)	MD (SEM) = -50,8 (7,7) 95 %-KI [-66,6; -35,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,5; -1,5]	
<b>Anteil an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 (%)</b>				
ITT-Population	n = 43 83,7	n = 22 18,2	OR = 25,2 95 %-KI [5,7; 110,5] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 83,9	n = 18 16,7	OR = 30,8 95 %-KI [5,3; 178,8] p-Wert = 0,0001	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 84,2	n = 11 18,2	OR = 29,4 95 %-KI [3,2; 267,9] p-Wert = 0,0027	
<b>Anteil an Patienten mit <math>\geq 50</math> % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 (%)</b>				
ITT-Population	n= 43 55,8	n= 22 4,5	OR = 24,2 95 %-KI [3,0; 195,6] p-Wert = 0,0028	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 58,1	n = 18 0	OR = 67,0 95 %-KI [2,2; 2004,9] p-Wert < 0,0001	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 68,4	n = 11 0	OR = 63,7 95 %-KI [2,1; 1941,8] p-Wert = 0,0001	
<b>Anteil an Patienten mit LDL-C &lt; 100 mg/dl zur Woche 24 (%)</b>				
ITT-Population	n = 43 46,5	n = 22 22,7	OR = 5,7 95 %-KI [1,3; 24,9] p-Wert = 0,0203	Beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 41,9	n = 18 22,2	OR = 6,3 95 %-KI [1,1; 35,5] p-Wert = 0,0363	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 47,4	n = 11 18,2	OR = 21,4 95 %-KI [0,9; 532,6] p-Wert = 0,0617	
<b>Anteil an Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl zur Woche 24 (%)</b>				

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c,d</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 43 27,9	n = 22 4,5	OR = 20,9 95 %-KI [1,6; 276,8] p-Wert = 0,0209	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 29,0	n = 18 5,6	OR = 24,3 95 %-KI [1,7; 358,2] p-Wert = 0,0201	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 31,6	n = 11 9,1	OR = 57,7 95 %-KI [0,3; 11300,7] p-Wert = 0,1320	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid</p> <p>b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</p> <p>c: Ein Hedges' <math>g &lt; 0</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>d: Ein <math>OR &gt; 1</math> zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

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 Behandlungsunterschied zwischen der Evinacumab-- und der Placebo-Gruppe anhand von Responderanalysen bezogen auf den Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 und bezogen auf den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl an der gesamten Studienpopulation zur Woche 24 ermittelt (Tabelle 4-199).

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).

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline (mg/dl)*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz der Veränderung von -132,1 mg/dl (SEM = 21,5; 95 %-KI [-175,3; 88,9]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des LDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Der große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab wurde mit Hedges' g von -1,2 (95 %-KI [-1,8; -0,7]) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -49,0 % (SEM = 8,0; 95 %-KI [-65,0; -33,1]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g betrug -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]), was einem großen Behandlungseffekt entspricht.

Eine signifikante Reduktion des LDL-C Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (10, 27). Somit kann das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie signifikant stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probucool und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. Probucool und/oder Lomitapid und/oder

Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, waren konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-199).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels von -127,5 mg/dl (SEM = 7,3) bzw. -42,6 % (SEM = 5,1), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,8367$  bzw.  $p = 0,4986$ ). Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zusätzlich. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels von -123,3 mg/dl (SD = 157,87; Median = -106,5) bzw. -22,18 % (SD = 85,116; Median = -50,67) erreicht.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

*Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % bzw.  $\geq 50$  % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (%)*

In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 83,7 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 18,2 % der Patienten zutrifft (OR = 25,2, 95 %-KI [5,7; 110,5],  $p < 0,0001$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 55,8 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels um 50 % ist als Behandlungsziel für HoFH-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko festgelegt (10). In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert der Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels von  $\geq 50$  % erreichten Patienten somit im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger das angestrebte Ausmaß der LDL-C-Reduktion für HoFH-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten die maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien allein erhielten (OR = 24,2, 95 %-KI [3,0; 195,6],  $p = 0,0028$ ). Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) waren auch hier konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-199).

Diese hohe Wirksamkeit blieb auch über einen Zeitraum von 48 Wochen während der OLTP erhalten. Es zeigte sich, dass der Anteil an Patienten mit  $\geq 30$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 48 bei 80,6 % lag, womit kein signifikanter Unterschied zu Woche 24 vorlag ( $p = 1,000$ ). Der Anteil an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 48 lag bei 53,2 %. Auch bei dieser Analyse lag kein signifikanter Unterschied zu Woche 24 vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit

Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Anteil an Patienten mit  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten.

*Anteil an Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl (%)*

In der Evinacumab-Gruppe betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl in Woche 24 46,5 %, während das in der Placebo-Gruppe auf 22,7 % zutraf. In der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 100 mg/dl erreichten somit Patienten im Evinacumab-Arm statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 5,7, 95 %-KI [1,3; 24,9],  $p = 0,0203$ ). Ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Somit konnte in der Evinacumab-Gruppe bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als bei Patienten, die eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein erhielten.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Analyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem LDL-C-Wert < 70 mg/dl in Woche 24. Dieser lag in der Evinacumab-Gruppe bei 27,9 % und in der Placebo-Gruppe lediglich bei 4,5 %. Somit erreichten Patienten im Evinacumab-Arm auch in der Responder-Analyse mit dem Cut-off-Wert von < 70 mg/dl statistisch signifikant häufiger den LDL-C-Zielwert als Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten (OR = 20,9, 95 %-KI [1,6; 276,8],  $p = 0,0209$ ). Ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl wird für HoFH-Patienten in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angestrebt (10, 19). Damit konnte durch eine Behandlung mit Evinacumab auch bei statistisch signifikant mehr Patienten der LDL-C-Zielwert für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht werden als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-199).

In der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH betrug der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl zur Woche 48 28,6 %, womit kein signifikanter Unterschied zwischen Woche 24 und Woche 48 vorlag ( $p = 0,4531$ ). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 70 mg/dl zur Woche 48 lag bei 25,0 %. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen Woche 24 und Woche 48 vor ( $p = 1,000$ ). Somit wird gezeigt, dass eine Behandlung mit Evinacumab über 48 Wochen im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit aufweist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab

gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten. Für den Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von  $< 70$  mg/dl lässt sich hingegen ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten.

**Veränderung weiterer Blutlipide**

Tabelle 4-200: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline (nmol/l)</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -12,18 (4,24)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -11,15 (5,22)	MD (SEM) = -1,03 (5,62) 95 %-KI [-12,29; 10,23] p-Wert = 0,8552  Hedges' g = 0,0 95 %-KI [-0,6; 0,5]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -21,93 (8,14)	n = 17 Adj. MW (SEM) = -14,47 (7,16)	MD (SEM) = -7,46 (7,15) 95 %-KI [-21,89; 6,97] p-Wert = 0,3026  Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,8; 0,4]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -11,72 (10,64)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -17,83 (9,11)	MD (SEM) = 6,11 (11,23) 95 %-KI [-17,12; 29,34] p-Wert = 0,5912  Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-1,0; 0,6]	
<b>Prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -5,5 (4,0)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -3,6 (5,8)	MD (SEM) = -1,9 (7,1) 95 %-KI [-15,7; 12,0] p-Wert = 0,7906	Kein Zusatznutzen



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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,7; 0,4]	
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -13,96 (9,51)	n = 17 Adj. MW (SEM) = -5,02 (8,36)	MD (SEM) = -8,95 (8,35) 95 %-KI [-25,81, 7,91] p-Wert = 0,2900  Hedges' g = -0,4 95 %-KI [-1,0; 0,2]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -3,4 (9,81)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -7,44 (8,41)	MD (SEM) = 4,04 (10,36) 95 %-KI [-17,39, 25,46] p-Wert = 0,7000  Hedges' g = 0,0 95 %-KI [-0,8; 0,7]	
<b>Absolute Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -148,0 (12,3)	n = 22 LS-MW (SEM) = -0,4 (17,4)	MD (SEM) = -147,5 (21,3) 95 %-KI [-190,3; -104,8] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,0; -0,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -167,6 (15,8)	n = 18 LS-MW (SEM) = 8,2 (21,2)	MD (SEM) = -175,8 (27,3) 95 %-KI [-231,2; -120,4] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			95 %-KI [-2,2; -0,9]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -165,0 (19,3)	n = 11 LS-MW (SEM) = 11,3 (25,9)	MD (SEM) = -176,3 (33,9) 95 %-KI [-246,1; -106,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,5; -0,7]	
<b>Prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -49,7 (3,8)	n = 22 LS-MW (SEM) = 2,0 (5,4)	MD (SEM) = -51,7 (6,6) 95 %-KI [-64,8; -38,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,8; -1,5]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -51,1 (4,3)	n = 18 LS-MW (SEM) = 7,3 (5,9)	MD (SEM) = -58,5 (7,5) 95 %-KI [-73,6; -43,3] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,2 95 %-KI [-3,0; -1,5]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -56,4 (4,9)	n = 11 LS-MW (SEM) = 6,7 (6,6)	MD (SEM) = -63,1 (8,6) 95 %-KI [-80,8; -45,4] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,6 95 %-KI [-3,9; -1,8]	
<b>Absolute Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -161,6 (12,2)	n = 22 LS-MW (SEM) = -0,4 (17,2)	MD (SEM) = -161,2 (21,1) 95 %-KI [-203,6; -118,9] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,5 95 %-KI [-3,2; -1,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -181,6 (15,4)	n = 18 LS-MW (SEM) = 8,2 (20,7)	MD (SEM) = -189,7 (26,7) 95 %-KI [-243,8; -135,7] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,4; -1,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -179,6 (18,8)	n = 11 LS-MW (SEM) = 12,0 (25,2)	MD (SEM) = -191,6 (33,0) 95 %-KI [-259,6; -123,6] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,7; -0,9]	
<b>Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 LS-MW (SEM) = -47,4 (3,0)	n = 22 LS-MW (SEM) = 1,0 (4,2)	MD (SEM) = -48,4 (5,1) 95 %-KI [-58,7; -38,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,1; -0,9]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -49,3 (3,2)	n = 18 LS-MW (SEM) =	MD (SEM) = -55,0 (5,6) 95 %-KI [-66,4; -43,6]	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
		5,8 (4,4)	p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,8 95 %-KI [-3,7; -2,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -52,1 (4,1)	n = 11 LS-MW (SEM) = 4,9 (5,5)	MD (SEM) = -57,0 (7,2) 95 %-KI [-71,9; -42,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,9 95 %-KI [-4,2; -2,0]	
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -74,62 (3,51)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -39,35 (4,36)	MD (SEM) = -35,27 (4,69) 95 %-KI [-44,67; -25,87] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -0,5 95 %-KI [-1,1; 0,0]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -84,44 (15,99)	n = 18 Adj. MW (SEM) = -36,65 (15,42)	MD (SEM) = -47,79 (6,09) 95 %-KI [-60,08; -35,50] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -0,4 95 %-KI [-1,1; 0,2]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -88,06 (10,83)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -54,81 (10,21)	MD (SEM) = -33,25 (10,01) 95 %-KI [-53,98; -12,52] p-Wert = 0,0030	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,9; 0,6]	
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 43 Adj. MW (SEM) = -74,62 (3,51)	n = 22 Adj. MW (SEM) = -39,35 (4,36)	MD (SEM) = -50,4 (7,7) 95 %-KI [-65,6; -35,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,6; -1,3]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 Adj. MW (SEM) = -49,97 (7,65)	n = 18 Adj. MW (SEM) = -3,59 (6,81)	MD (SEM) = -46,38 (6,24) 95 %-KI [-58,97; -33,78] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,6; -1,1]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 Adj. MW (SEM) = -48,03 (9,44)	n = 11 Adj. MW (SEM) = -3,68 (8,31)	MD (SEM) = -44,36 (9,35) 95 %-KI [-63,70; -25,01] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,5; -0,7]	
<b>Absolute Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -13,0 (8,31)	n = 20 MW (SD) = -0,3 (9,65)	MD (SEM) = -12,7 (2,5) 95 %-KI [-17,59; -7,81] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6	Kein Zusatznutzen

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
			95 %-KI [-2,2; -1,0]	
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -14,8 (8,2)	n = 17 MW (SD) = 2,2 (8,7)	MD (SEM) = -17,0 (2,57) 95 %-KI [-22,04; -11,96] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,8; -1,3]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -15,6 (7,4)	n = 11 MW (SD) = 2,5 (10)	MD (SEM) = -18,1 (3,46) 95 %-KI [-24,88; -11,32] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,1 95 %-KI [-3,2; -1,3]	
<b>Prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -29,60 (13,54)	n = 20 MW (SD) = 0,77 (25,13)	MD (SEM) = -30,37 (5,98) 95 %-KI [-42,09; -18,65] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,5; -1,3]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -31,7 (11,8)	n = 17 MW (SD) = 5,7 (25)	MD (SEM) = -37,4 (6,42) 95 %-KI [-49,99; -24,81] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,1 95 %-KI [-2,9; -1,4]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19	n = 11	MD (SEM) = -40,5 (8,74)	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
	MW (SD) = -32,5 (8,8)	MW (SD) = 8 (28,2)	95 %-KI [-57,63; -23,37] p-Wert = 0,0007  Hedges' g = -2,2 95 %-KI [-3,3; -1,3]	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid                      b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab                      c: Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Der Endpunkt Veränderung weiterer Blutlipide wurde anhand der prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Lp(a) und HDL-C relativ zur Baseline sowie anhand der absoluten Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und HDL-C relativ zur Baseline gemessen (Tabelle 4-200). 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) und TG zu den weiteren wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (28). Die aufgeführten Blutlipide stehen im Falle von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a) und TG direkt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit erhöhten LDL-C-Werten potenziert sich das Risiko zusätzlich. Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population bestand mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung des Lp(a)-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen von -1,03 nmol/l (SEM = 5,62; 95 %-KI [-12,29; 10,23]) zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p = 0,8552$ ). In der Evinacumab-Gruppe konnte eine prozentuale Veränderung von -5,5 % (SEM = 4,0) und in der Placebo-Gruppe von -3,6 % (SEM = 5,8) festgestellt werden. Damit zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen eine mittlere Differenz von -1,9 % (SEM = 7,1; 95 %-KI [-15,7; -12,0]), womit auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,7906$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probuco und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. Probuco und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten (Tabelle 4-200).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 relativ zur Baseline kein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population ergab sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -147,5 mg/dl (SEM = 21,3; 95 %-KI [-190,3; -104,8]) eine statistisch signifikante größere absolute Verringerung des Non-HDL-C-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dieser große Effekt der Behandlung mit Evinacumab konnte mit einem Hedges' g von -1,3 (95 %-KI [-2,0; -0,8]) bestätigt werden. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Non-HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -51,7 % (SEM = 6,6; 95 %-KI [-64,8; 38,5]). Auch hier zeigte sich die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Hedges' g



betrug dabei -2,0 (95 %-KI [-2,8; -1,5]) und zeigt einen großen Effekt der Evinacumab-Behandlung an.

Da der Non-HDL-C-Plasmaspiegel als Maß für das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten gilt, ist eine signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert (29). Dies unterstreicht, dass das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden kann als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Dies zeigten auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probucof und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie Probucof und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (ITT-Population II) (Tabelle 4-200).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels von -139,4 mg/dl (SEM = 7,4) bzw. -45,5 % (SEM = 4,0), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,7505$  bzw.  $p = 0,4365$ ). Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels von -133,5 mg/dl (SD = 163,88; Median = -111,5) bzw. -26,59 % (SD = 75,420; Median = -51,47) erreicht.

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von Non-HDL-C kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline daher ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -161,2 mg/dl (SEM = 21,1; 95 %-KI [-203,6; -118,9]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dies wurde mit einem Hedges' g von -2,5 (95 %-KI [-3,2; -1,8]) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des Gesamtcholesterin-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug -48,4 % (SEM = 5,1; 95 %-KI [-58,7; -38,1]). Hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Auch hier wurde der große Effekt mit einem Hedges' g von -1,5 (95 %-KI [-2,1; -0,9]) gezeigt. Die Ergebnisse der ITT-Population konnten im Rahmen der

Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, bestätigt werden (Tabelle 4-200).

Im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH konnte diese Wirksamkeit gleichermaßen bestätigt werden. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Gesamtcholesterinwertes von -153,9 mg/dl (SEM = 7,5) bzw. -44,6 % (SEM = 2,8), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,8632$  bzw.  $p = 0,6373$ ). Auch die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Gesamtcholesterinwertes von -142,0 mg/dl (SD = 166,95; Median = -124,0) bzw. -29,27 % (SD = 60,912; Median = -50,28) erreicht.

Das Gesamtcholesterin ist ein Indikator für die Gesamtmenge des Cholesterins, das in den Lipoproteinen (LDL, HDL, VLDL) enthalten ist und im Blutkreislauf zirkuliert. Ein hoher Gesamtcholesterinspiegel ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (30).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung des Gesamtcholesterins kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 relativ zur Baseline daher ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Nach 24 Wochen zeigte sich für die ITT-Population im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -35,27 mg/dl (SEM = 4,69; 95 %-KI [-44,67; -25,87]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -0,5 (95 %-KI [-1,1; 0,0]) und zeigt einen großen Effekt an. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes zwischen den Behandlungsarmen betrug -50,4 % (SEM = 7,7; 95 %-KI [-65,6; -35,2]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Der große Effekt der Behandlung mit Evinacumab wurde mit Hedges'  $g$  von -1,8 (95 %-KI [-2,6; -1,3]) bestätigt.

Somit kann neben LDL-C mit dem Nüchtern-Triglycerid-Wert ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei HoFH-Patienten (31) unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie maßgeblich stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Eine Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes ist zusätzlich im Zusammenhang mit reduzierten LDL-C- und

HDL-C-Plasmaspiegeln ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). In den Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (ITT-Population II), wurden die Ergebnisse der ITT-Population bestätigt (Tabelle 4-200).

Die OLTP-Ergebnisse der Studie ELIPSE-HoFH bestätigen die Wirksamkeit von Evinacumab. Nach 48 Wochen zeigte sich eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes von -74,2 mg/dl (SEM = 2,5) bzw. -51,9 % (SEM = 2,9), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,5129$  bzw.  $p = 0,2140$ ). Auch die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Nüchtern-Triglycerid-Wertes von -48,6 mg/dl (SD = 49,41; Median = -35,5) bzw. -38,92 % (SD = 40,269; Median = -52,00) erreicht.

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung der Nüchtern-Triglyceride kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglycerid-Wertes daher ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz von -12,7 mg/dl (SEM = 2,5; 95 %-KI [-17,59; -7,81]) zwischen den Behandlungsgruppen. Somit wird HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Hedges'  $g$  betrug dabei -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]) und zeigt somit einen großen Effekt an. Die mittlere Differenz der prozentualen Verringerung des berechneten mittleren HDL-C-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen lag bei -30,37 % (SEM = 5,98; 95 %-KI [-42,09; -18,65]). Auch hier zeigte sich, dass HDL-C unter Evinacumab-Behandlung statistisch signifikant stärker gesenkt wird als mit einer Behandlung mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ( $p < 0,0001$ ). Anhand eines Hedges'  $g$  von -1,8 (95 %-KI [-2,5; -1,3]) zeigte sich ein großer Effekt. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (ITT-Population II), waren hierbei konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-200).

In der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH zeigten sich ähnlich Ergebnisse hinsichtlich der Senkung von HDL-C unter Evinacumab-Behandlung. Nach 48 Wochen zeigte sich eine

absolute bzw. prozentuale Reduktion des HDL-C-Wertes von -14,2 mg/dl (SEM = 7,9) bzw. -32 % (SEM = 13), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Senkung des HDL-C-Wertes darstellt ( $p = 0,3600$  bzw.  $p = 0,1234$ ).

Die Reduktion des HDL-C-Plasmaspiegels wirkt im Kontext der HoFH-Behandlung mit Evinacumab einer Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegen. Vielmehr sind reduzierte Spiegel von LDL-C, HDL-C und TG ein Korrelat für eine durch Evinacumab reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko (32). Eine Funktion von HDL-C als kardioprotektiver Faktor gilt zudem nicht als eindeutig belegt, sodass eine Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels keinen unerwünschten Effekt darstellt (33, 34).

Da HDL-C nicht kausal im Zusammenhang mit der Genese von kardiovaskulären Ereignissen steht, kann von einer Senkung des HDL-C-Plasmaspiegels auch nicht unmittelbar auf einen Nutzen für den Patienten geschlossen werden (33). In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 relativ zur Baseline daher kein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

**Veränderung der Apolipoproteine**

Tabelle 4-201: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von Apo-B zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -74,4 (6,3)	n = 19 LS-MW (SEM) = -8,0 (9,1)	MD (SEM) = -66,4 (11,1) 95 %-KI [-88,6; -44,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-1,9; -0,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -84,3 (8,0)	n = 17 LS-MW (SEM) = -3,0 (11,0)	MD (SEM) = -81,2 (14,0) 95 %-KI [-109,5; -53,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,3; -0,9]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -82,2 (10,5)	n = 11 LS-MW (SEM) = 8,9 (14,1)	MD (SEM) = -91,1 (18,5) 95 %-KI [-129,1; -53,1] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,6; -0,8]	
<b>Prozentuale Veränderung von Apo-B zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 42 LS-MW (SEM) = -41,4 (3,3)	n = 19 LS-MW (SEM) = -4,5 (4,8)	MD (SEM) = -36,9 (5,9) 95 %-KI [-48,6; -25,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,4; -1,1]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -42,7 (3,8)	n = 17 LS-MW (SEM) = 1,1 (5,3)	MD (SEM) = -43,8 (6,7) 95 %-KI [-57,3; -30,2] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,9 95 %-KI [-2,7; -1,3]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -46,3 (4,3)	n = 11 LS-MW (SEM) = 4,5 (5,9)	MD (SEM) = -50,8 (7,7) 95 %-KI [-66,6; -35,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,5; -1,5]	
<b>Absolute Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 36 MW (SD) = -7,79 (3,41)	n = 19 MW (SD) = 0,49 (3,16)	MD (SEM) = -8,1 (0,14) 95 %-KI [-8,38; -7,82] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,5 95 %-KI [-3,3; -1,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -8,4 (0,5)	n = 18 LS-MW (SEM) = 0,9 (0,7)	MD (SEM) = -9,3 (0,8) 95 %-KI [-11,0; -7,6] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -3,0 95 %-KI [-4,1; -2,3]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -8,4 (0,6)	n = 11 LS-MW (SEM) = 0,3 (0,8)	MD (SEM) = -8,7 (1,1) 95 %-KI [-10,9; -6,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,8 95 %-KI [-4,3; -1,9]	
<b>Prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 36 LS-MW (SEM) = -84,1 (3,9)	n = 19 LS-MW (SEM) = 5,8 (5,5)	MD (SEM) = -90,0 (6,7) 95 %-KI [-103,5; -76,5] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -3,7 95 %-KI [-4,8; -2,9]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 LS-MW (SEM) = -85,7 (4,4)	n = 18 LS-MW (SEM) = 17,2 (5,9)	MD (SEM) = -103,0 (7,5) 95 %-KI [-118,2; -87,8] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -4,3 95 %-KI [-5,7; -3,4]	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 LS-MW (SEM) = -87,0 (5,3)	n = 11 LS-MW (SEM) = 8,3 (7,0)	MD (SEM) = -95,3 (9,2) 95 %-KI [-114,4; -76,3] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -4,3 95 %-KI [-6,2; -3,2]	
<b>Absolute Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl)</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -39,8 (21,16)	n = 20 MW (SD) = -4,2 (19,53)	MD (SEM) = -35,6 (5,41) 95 %-KI [-46,2; -25,0] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,4; -1,1]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -43,3 (19,4)	n = 17 MW (SD) = 2,5 (18,8)	MD (SEM) = -45,8 (5,74) 95 %-KI [-57,05; -34,55] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,2; -1,7]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -43,2 (18,2)	n = 11 MW (SD) = 1,4 (19,6)	MD (SEM) = -44,6 (7,24) 95 %-KI [-58,78; -30,42] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,3 95 %-KI [-3,5; -1,5]	
<b>Prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				



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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -31,30 (13,94)	n = 20 MW (SD) = -1,69 (16,49)	MD (SEM) = -29,61 (4,24) 95 %-KI [-37,93; -21,29] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,7; -1,4]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -32,5 (11,1)	n = 17 MW (SD) = 3,3 (15,8)	MD (SEM) = -35,8 (4,32) 95 %-KI [-44,27; -27,33] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,7 95 %-KI [-3,7; -2,0]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -32,1 (10,2)	n = 11 MW (SD) = 3,4 (16,7)	MD (SEM) = -35,5 (5,55) 95 %-KI [-46,38; -24,62] p-Wert < 0,0001  Hedges' g = -2,7 95 %-KI [-4,0; -1,8]	
<b>Absolute Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -0,22 (0,61)	n = 20 MW (SD) = -0,03 (0,40)	MD (SEM) = -0,189 (0,13) 95 %-KI [-0,44; 0,06] p-Wert = 0,1458  Hedges' g = -0,3 95 %-KI [-0,9; 0,2]	Kein Zusatznutzen

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -0,3 (0,6)	n = 17 MW (SD) = 0 (0,4)	MD (SEM) = -0,3 (0,14) 95 %-KI [-0,58; -0,02] p-Wert = 0,0444  Hedges' g = -0,5 95 %-KI [-1,1; 0,1]	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -0,2 (0,4)	n = 11 MW (SD) = 0 (0,5)	MD (SEM) = -0,2 (0,18) 95 %-KI [-0,55; 0,15] p-Wert = 0,2725  Hedges' g = -0,4 95 %-KI [-1,2; 0,4]	
<b>Prozentuale Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline</b>				
ITT-Population	n = 44 MW (SD) = -10,26 (38,93)	n = 20 MW (SD) = -1,80 (23,64)	MD (SEM) = -8,46 (7,9) 95 %-KI [-23,94; 7,02] p-Wert = 0,2887  Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,8; 0,3]	Kein Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = -11,2 (40,0)	n = 17 MW (SD) = -1,8 (19,6)	MD (SEM) = -9,4 (8,61) 95 %-KI [-26,28; 7,48] p-Wert = 0,2809  Hedges' g = -0,3 95 %-KI [-0,9; 0,3]	

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 MW (SD) = -16,2 (26,6)	n = 11 MW (SD) = -1,5 (22,0)	MD (SEM) = -14,7 (9,01) 95 %-KI [-32,37; 2,97] p-Wert = 0,1158  Hedges' g = -0,6 95 %-KI [-1,4; 0,2]	
<p>a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid</p> <p>b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit ProbucoI und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</p> <p>c: Ein Hedges' g &lt; 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p>				

Der Endpunkt Veränderung der Apolipoproteine wurde anhand der absoluten und der prozentualen Veränderung von Apo-B, Apo-CIII, Apo-A1 und des Verhältnisses von ApoB-/Apo-A1 relativ zur Baseline gemessen (Tabelle 4-201). Apolipoproteine sind aufgrund ihrer strukturegebenden Funktion in Lipoproteinen wesentlich an der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen beteiligt (35-37). So fungiert Apo-B als strukturegebendes Apolipoprotein der LDL-Partikel. Die signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels entspricht für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (35). Apo-CIII ist strukturegebend in HDL-, VLDL- und LDL-Partikeln und Apo-A1 in Non-HDL-C-Partikeln, sodass auch hier eine signifikante Reduktion des entsprechenden Apolipoprotein-Plasmaspiegels mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos für HoFH-Patienten assoziiert ist (36, 37). Dies verdeutlicht, dass eine signifikante Reduktion der aufgeführten Apolipoprotein-Werte maßgeblich mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos von HoFH-Patienten assoziiert und damit für die Betroffenen direkt von Bedeutung ist.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Apo-B zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz der absoluten Veränderung von -66,4 mg/dl (SEM = 11,1; 95 %-KI [-88,6; -44,2]) eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des Apo-B-Wertes als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dieser große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab wurde mit einem Hedges' g von -1,3 (95 %-KI [-1,9; -0,8]) bestätigt. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-B-Wertes in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen betrug -36,9 % (SEM = 5,9; 95 %-KI [-48,6; -25,2]). Hier zeigte sich somit ebenfalls die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Ein Hedges' g von -1,7 (95 %-KI [-2,4; -1,1]) zeigte den großen Effekt auch für die prozentuale Veränderung von Apo B. Hinsichtlich der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, konnten die Ergebnisse der ITT-Population bestätigt werden (Tabelle 4-201).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo B-Wertes von -69,3 mg/dl (SEM = 4,5) bzw. -36,9 % (SEM = 3,6), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,4855$  bzw.  $p = 0,2376$ ). Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab ebenfalls. So wurde nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo B-Wertes von -68,0 mg/dl (SD = 87,86; Median = -55,0) bzw. -21,02 % (SD = 66,344; Median = -41,67) erreicht.

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von Apo B kein primäres Ziel der Therapie der HoFH: In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute

und prozentuale Veränderung von Apo B zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) daher ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -8,1 mg/dl (SEM = 0,14; 95 %-KI [-8,38; -7,82]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-CIII-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Dieser große Effekt einer Behandlung mit Evinacumab zeigte sich auch anhand eines Hedges' g von -2,5 (95 %-KI [-3,3; -1,8]). Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des ApoCIII-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -90,0 % (SEM = 6,7; 95 %-KI [-103,5; 76,5]). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab statistisch signifikant einer Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ist ( $p < 0,0001$ ). Dies wurde mit einem Hedges' g von -3,7 (95 %-KI [-4,8; -2,9]) bestätigt und entspricht einem großen Effekt der Behandlung mit Evinacumab. Auch die Sensitivitätsanalysen, welche die Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) ausschlossen, zeigten konsistente Ergebnisse zu denen der ITT-Population (Tabelle 4-201).

Auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH konnte diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab bestätigt werden. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo-CIII-Wertes von -7,5 mg/dl (SEM = 0,3) bzw. -81,9 % (SEM = 2,3), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,9696$  bzw.  $p = 0,9660$ ).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von APO-CIII kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) daher ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab mit einer mittleren Differenz von -35,6 mg/dl (SEM = 5,41; 95 %-KI [-46,2; -25,0]) eine statistisch signifikant größere absolute Verringerung des Apo-A1-Wertes zur Baseline als in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten ( $p < 0,0001$ ). Mit einem Hedges' g von -1,7 (95 %-KI [-2,4; -1,1]) konnte der große Effekt der Evinacumab-Behandlung bestätigt werden. Die mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des Apo-A1-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 betrug -29,61 % (SEM = 4,24; 95 %-KI [-37,93; -21,29]). Auch hier erwies sich die Behandlung mit Evinacumab ebenfalls statistisch signifikant einer

Behandlung mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein überlegen ( $p < 0,0001$ ). Auch für die prozentuale Veränderung des Apo-A1-Wertes wurde ein großer Effekt anhand des Hedges'  $g$  von -2,0 (95 %-KI [-2,7; -1,4]) gezeigt. Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population ebenfalls (Tabelle 4-201).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo-A1-Wertes von -42,1 mg/dl (SEM = 17,4) bzw. -32,4 % (SEM = 11,4), welche im Vergleich zur Woche 24 eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit darstellt ( $p = 0,3810$  bzw.  $p = 0,2547$ ).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung von Apo-A1 kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline (mg/dl) daher ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

#### *Absolute und prozentuale Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline*

Für die ITT-Population zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Evinacumab eine mittlere Differenz der absoluten Veränderung des ApoB/Apo-A1-Verhältnisses von -0,189 (SEM = 0,13; 95 %-KI [-0,44; 0,06]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,1458$ ). Auch bei der mittleren Differenz der prozentualen Veränderung des ApoB/Apo-A1-Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 bestand mit einem Wert von -8,46 % (SEM = 7,9; 95 %-KI [-23,94; 7,02]) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ( $p = 0,2887$ ). Die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (ITT-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) waren hierbei konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population (Tabelle 4-201). Diese Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Hier zeigte sich nach 48 Wochen eine absolute bzw. prozentuale Reduktion des Apo-A1-Wertes von -0,2 mg/dl (SEM = 0,7;  $p = 0,0442$ ) bzw. -3 % (SEM = 49,5;  $p = 0,6044$ ).

Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute und prozentuale Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 relativ zur Baseline daher kein Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

**Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen**

Tabelle 4-202: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien bzw. DGfN-Kriterien bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen (Morbidität), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zur Woche 24 (%) <sup>d</sup></b>				
ITT-Population	n = 43 32,6	n = 22 77,3	OR = 0,1 95 %-KI [0,0; 0,3] p-Wert: 0,0004	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 38,7	n = 18 77,8	OR = 0,06 95 %-KI [0,01; 0,36] p-Wert: 0,0020	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 31,6	n = 11 81,8	OR = 0,02 95 %-KI [0,01; 0,47] p-Wert: 0,015	
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen <sup>e</sup></b>				
ITT-Population	n = 43 62,8	n = 22 90,9	OR = 0,1 95 %-KI [0,02; 0,6] p-Wert: 0,0106	Erheblicher Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 64,5	n = 18 88,9	OR = 0,2 95 %-KI [0,02; 1,1] p-Wert: 0,0571	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 63,2	n = 11 90,9	OR = 0,1 95 %-KI [0,00; 3,8] p-Wert: 0,2333	
<b>Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen <sup>f</sup></b>				
ITT-Population	n = 43 79,1	n = 22 100	OR = 0,05 95 %-KI [0,0; 1,7] p-Wert: 0,0229	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
ITT-Population I <sup>a</sup>	n = 31 80,6	n = 18 100	OR = 0,08 95 %-KI [0,0; 2,3] p-Wert: 0,0730	
ITT-Population II <sup>b</sup>	n = 19 73,7	n = 11 100	OR = 0,08 95 %-KI [0,0; 2,6] p-Wert: 0,1288	
a: ITT-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucofol und/oder Lomitapid				

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b: ITT-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probuocol und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab</p> <p>c: Ein OR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.</p> <p>d: Die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). In der ELIPSE-HoFH wurden die Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankungsvorgeschichte dementsprechend dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention (LDL-C &gt; 120-130 mg/dl) zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention (LDL-C &gt; 160 mg/dl) zugeordnet.</p> <p>e: 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). Dementsprechend wurde bei Patienten in der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 100 mg/dl (2,6 mmol/l) und bei Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zur Erfüllung der DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA angenommen.</p> <p>f: Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA ergibt: LDL-C &gt; 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention); LDL-C &gt; 55 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).</p>				

#### *Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen*

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen“ wurde auf der Basis der individuellen Vorgeschichte eines Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und den laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln bestimmt (Tabelle 4-202). Die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienten, wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Apherese veröffentlicht (38). In der Studie ELIPSE-HoFH wurden die Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Krankungsvorgeschichte dementsprechend dem EU-Kriterium zur sekundären Prävention (LDL-C > 120-130 mg/dl) zugeordnet. Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte wurden dem EU-Kriterium zur primären Prävention (LDL-C > 160 mg/dl) zugeordnet.

Der Anteil der Patienten, die die Kriterien für die Anwendung einer LA erfüllen, ist der beste Indikator, um eine mögliche Apheresefreiheit in der klinischen Realität zu demonstrieren, da die Apherese in der klinischen Praxis gestoppt oder weniger häufig angewendet werden würde, wenn ein Patient die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllt. Wenn ein Patient diese Kriterien nicht erfüllt, wird eine LA-Behandlung auch nicht initiiert.

Zum Ende der DBTP (Woche 24) erfüllten 32,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 77,3 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie



erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,1, 95 %-KI [0,0; 0,3],  $p = 0,0004$ ). Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, konnten zur ITT-Population konsistente Ergebnisse gezeigt werden (Tabelle 4-202).

Diese hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten weiterhin lediglich 37,0 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA. Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ). Dieses Ergebnis bestätigt, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Auch die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen diese Langzeitwirksamkeit von Evinacumab. So betrug nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab der Anteil an Patienten, die gemäß den EU-Kriterien eine LA benötigen, lediglich 27,0 % (95 %-KI [0,078; 0,551]).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, zeigte sich somit, dass Evinacumab die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial ist, 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. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich somit für den Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

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

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen“ wurde auf der Basis der individuellen Vorgeschichte eines Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und den laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln bestimmt (Tabelle 4-202). Die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA, die als Grundlage für die Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Erhebung des Endpunktes dienen, wurden im Standard der Therapeutischen Apherese 2019 von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. veröffentlicht (19). Dementsprechend wurde bei Patienten in der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von  $> 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) und bei Patienten in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein LDL-C-Plasmaspiegel von  $> 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) zur Erfüllung der DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA angenommen.

Zum Ende der DBTP erfüllten 62,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 90,9 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA. Die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft

für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen, zeigte somit, dass nach 24 Wochen Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,1, 95 %-KI [0,021; 0,6],  $p = 0,0106$ ). Demnach konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden, womit eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führt als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein (10, 19).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, bei denen mit ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) behandelte Patienten ausgeschlossen wurden, konnten die Ergebnisse der ITT-Population bestätigen (Tabelle 4-202). Die Größe des Behandlungseffektes ist mit dem in der gesamten ITT-Population beobachteten Effekt vergleichbar. Dass hier im Gegensatz zur ITT-Population der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 49,6 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten, die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA. Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ), so dass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Die Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen diese Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zusätzlich. So betrug nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab der Anteil an Patienten, die gemäß den DGfN-Kriterien eine LA benötigen, lediglich 67,0 % (95 %-KI [0,384; 0,882]).

Damit bestätigen die Analysen zum Anteil der Patienten, die die DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, dass Evinacumab die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial ist, 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. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich somit für den Anteil der Patienten, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA erfüllen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten.

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

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen“ wurde auf der Basis der individuellen Vorgeschichte eines Patienten bezüglich

kardiovaskulärer Ereignisse und den laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegeln bestimmt (Tabelle 4-202). Die Kriterien zur Einteilung der Studienteilnehmer im Rahmen der Analyse des Endpunktes basieren auf den aktuellen Empfehlungen der EAS für erwachsene HoFH-Patienten (6), sodass sich für den Endpunkt das Überschreiten folgender LDL-C-Werte zur Erfüllung der EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA ergibt: LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Primärprävention), sowie LDL-C > 55 mg/dl (1,8 mmol/l), wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifestierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen (Sekundärprävention).

Zum Ende der DBTP erfüllten 79,1 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese. Es zeigte sich somit, dass nach 24 Wochen Behandlung Patienten im Evinacumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant seltener die angewendeten Kriterien erfüllten (OR = 0,05, 95 %-KI [0,0; 1,7],  $p = 0,0229$ ). Demnach konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis könnte bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien der EAS nicht mehr erfüllen bzw. die angestrebten LDL-C-Zielwerte erreichen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (6, 10, 11). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die aktuellen Empfehlungen der EAS die ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte für HoFH darstellen und die Autoren selbst darauf hinweisen, dass das Erreichen dieser Zielwerte in der klinischen Praxis eine große Herausforderung darstellt Cuchel, 2023 #207}.

Dennoch zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zum Erreichen dieser ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte und damit zu einer Vermeidung von LA führen kann als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid (ITT-Population I) bzw. ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab (ITT-Population II) erhielten, konnten zu denen der ITT-Population konsistente Ergebnisse gezeigt werden (Tabelle 4-202). Dass hier im Gegensatz zur ITT-Population der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant war, ist auf die geringen Patientenzahlen und die damit verbundene größere Variabilität zurückzuführen.

Die hohe Wirksamkeit von Evinacumab wurde auch im Rahmen der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH bestätigt. Zum Ende der OLTP in Woche 48 erfüllten 77,3 % der Patienten in der Gruppe, die bereits während der DBTP Evinacumab erhalten hatten, die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA. Im Intragruppenvergleich von Woche 24 gegenüber Woche 48 in der DB Evinacumab-Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,0000$ ), so dass erneut bestätigt wurde, dass der Anteil an Patienten, die eine LA benötigen, unter der Langzeitbehandlung mit Evinacumab stabil gesenkt werden kann. Die

Ergebnisse der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigen die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab ebenfalls. So betrug nach 120 Wochen Behandlung mit Evinacumab der Anteil an Patienten, die gemäß den EAS-Kriterien eine LA benötigen, lediglich 67,0 % (95 %-KI [0,384; 0,882]).

Damit ist Evinacumab 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. die aktuell empfohlenen, konservativen LDL-C-Zielwerte zu erreichen, sodass eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird. Da sich aufgrund der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen höheren Variabilität trotz eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes ein relativ breites 95%-KI ergab, kann keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Evinacumab vorgenommen werden. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt „Anteil der Patienten, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA erfüllen“ von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein auszugehen.

**Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore**

Tabelle 4-203: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore zu Woche 24</b>				
Quality-of-Life (QoL) Analysis Set	n = 43 MW (SD) = 0,9 (3,73)	n = 20 MW (SD) = 1,4 (5,71)	MD (SEM) = -0,5 (1,34) 95 %-KI [-3,13; 2,13] p-Wert = 0,7234  Hedges'g = -0,1 95 %-KI [-0,6; 0,4]	Kein Zusatznutzen
QoL-Population I <sup>a</sup>	n = 31 MW (SD) = 1,1 (4,1)	n = 16 MW (SD) = 2,2 (5,6)	MD (SEM) = -1,1 (1,58) 95 %-KI [-4,2; 2,0] p-Wert = 0,4936  Hedges'g = -0,2 95 %-KI [-0,9; 0,4]	
QoL-Population II <sup>b</sup>	n = 18 MW (SD) = 1,0 (3,6)	n = 11 MW (SD) = 1,5 (5,8)	MD (SEM) = -0,5 (1,94) 95 %-KI [-4,31; 3,31] p-Wert = 0,8005  Hedges'g = -0,1 95 %-KI [-0,9; 0,7]	

a: QoL-Population I: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid

b: QoL-Population II: ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Behandlung mit Probucool und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab

c: Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.

Die HADS besteht aus 14 Items, wovon sich 7 Fragen auf Angst und 7 Fragen auf Depression beziehen. Jeder Patient kann pro Subskala (Angst und Depression) einen Wert zwischen 0 und 21 erreichen. Die Summenwerte für Angst und Depression können anhand von Cut-Off-Werten bewertet werden. Werte von 8 oder mehr auf der HADS-Angst- oder Depressionsskala gelten als Anzeichen für eine Angststörung bzw. eine Depression. Der HADS-Gesamtwert ergibt sich aus der

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

Population	Evinacumab	Placebo	Behandlungseffekt <sup>c</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
Summe der beiden Subskalen-Werte und kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung eingesetzt werden. Hierbei zeigt ein Cut-Off-Wert von 14 das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen Symptomatik in Bezug auf Angst oder Depressivität an. Ein hoher Wert zeigt einen schlechteren Zustand der Patienten an (39, 40).				

Für die Erhebung des Endpunkts „Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore“ wurde der validierte HADS-Fragebogen verwendet, welcher die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche erfasst (Tabelle 4-203). Die Veränderung des HADS-Gesamtscores spiegelt die Veränderung der von den HoFH-Patienten berichteten Symptome Angst und Depression wider. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Ungewissheit über den Verlauf der Erkrankung bzw. wann ein kardiovaskuläres Ereignis eintritt, für die Betroffenen eine andauernde Belastung, sodass die Prävention und Kontrolle von kardiovaskulären Ereignissen infolge einer wesentlichen Senkung von LDL-C für HoFH-Patienten von unmittelbarer Relevanz sind (41, 42).

Die absolute Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 0,9 (STD = 3,73) und bei 1,4 (STD = 5,71) in der Placebo-Gruppe. Für die ITT-Population betrug die mittlere Differenz der absoluten Veränderung des mittleren HADS-Gesamtscores in Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen -0,5 (SD = 1,34; 95 %-KI [-3,13; 2,13]), womit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein vorlag ( $p = 0,7234$ ). Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid erhielten (QoL-Population I) und unter Ausschluss der Patienten, die im Rahmen einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ProbucoL und/oder Lomitapid und/oder Alirocumab erhielten (QoL-Population II), bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-203).

Da die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore von unter 14 aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes zu Woche 24 nicht zu erwarten (39, 40).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die absolute Veränderung des HADS-Gesamtscores in Woche 24 kein Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten.

**Ergebnisse zu Sicherheit*****Unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-204: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Evinacumab für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Evinacumab (N = 44)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>	<b>Behandlungseffekt <sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Übersicht über die UE</b>				
Mindestens 1 UE	n = 29 (65,9 %)	n = 17 (81,0 %)	OR = 0,45 95 %-KI [0,13; 1,6] p-Wert = 0,26	Kein Zusatznutzen
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n = 2 (4,5 %)	0	OR = 4,14 95 %-KI [0,1; 165,32] p-Wert = 1	
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	0	0	- p-Wert = 1	
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte	0	0	- p-Wert = 1	
Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	n = 5 (11,4 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 2,56 95 %-KI [0,28; 23,46] p-Wert = 0,65	
Mindestens 1 mildes / moderates UE	n = 27 (61,4 %)	n = 17 (81,0 %)	OR = 0,37 95 %-KI [0,11; 1,3] p-Wert = 0,16	
Mindestens 1 schweres UE	n = 2 (4,5 %)	0	OR = 4,14 95 %-KI [0,1; 165,32] p-Wert = 1	
<b>UE nach SOC und PT, die in mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>				
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	n = 12 (27,3 %)	n = 6 (28,6 %)	OR = 0,94 95 %-KI [0,3; 2,98] p-Wert = 1	Kein Zusatznutzen
Nasopharyngitis	n = 7 (15,9 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,61 95 %-KI [0,17; 2,2] p-Wert = 0,5	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	n = 9 (20,5 %)	n = 3 (14,3 %)	OR = 1,54 95 %-KI [0,37; 6,41] p-Wert = 0,74	
Grippeartige Erkrankung	n = 5 (11,4 %)	0	OR = 9,44 95 %-KI [0,26; 340,06] p-Wert = 0,17	



	<b>Evinacumab (N = 44)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>	<b>Behandlungseffekt <sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	n = 8 (18,2 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 4,44 95 %-KI [0,52; 38,14] p-Wert = 0,25	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	n = 7 (15,9 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,61 95 %-KI [0,17; 2,2] p-Wert = 0,5	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	n = 7 (15,9 %)	n = 2 (9,5 %)	OR = 1,8 95 %-KI [0,34; 9,51] p-Wert = 0,71	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	n = 5 (11,4 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,41 95 %-KI [0,1; 1,61] p-Wert = 0,27	
Kopfschmerzen	n = 4 (9,1 %)	n = 5 (23,8 %)	OR = 0,32 95 %-KI [0,08; 1,35] p-Wert = 0,13	
<i>Untersuchungen</i>	0	n = 3 (14,3 %)	OR = 0,08 95 %-KI [0,01; 1,21] p-Wert = 0,03	
<b>UE von besonderem Interesse</b>				
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	n = 7 (15,9 %)	n = 2 (9,5 %)	OR = 1,8 95 %-KI [0,34; 9,51] p-Wert = 0,71	Kein Zusatznutzen
<i>Allgemeines allergisches Ereignis</i>	n = 4 (9,1 %)	n = 3 (14,3 %)	OR = 0,6 95 %-KI [0,12; 2,96] p-Wert = 0,67	
<i>Infusionsreaktion</i>	n = 3 (6,8 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 1,46 95 %-KI [0,14; 14,97] p-Wert = 1	
<i>Diabetische Komplikationen</i>	n = 1 (2,3 %)	n = 1 (4,8 %)	OR = 0,47 95 %-KI [0,03; 7,82] p-Wert = 0,55	
<b>Schwere und schwerwiegende UE</b>				
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	n = 1 (2,3 %)	0	-	Kein Zusatznutzen
Urosepsis	n = 1 (2,3 %)	0	-	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	n = 1 (2,3 %)	0	-	

	<b>Evinacumab (N = 44)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>	<b>Behandlungseffekt <sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Suizidversuch	n = 1 (2,3 %)	0	-	
<b>Immunogenität</b>				
Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern	0	0	-	Kein Zusatznutzen
a: Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.				

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt (Tabelle 4-204).

In der ELIPSE-HoFH-Studie (DBTP) war die Anzahl an Patienten mit UE zwischen der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, und der Evinacumab-Gruppe vergleichbar. Insgesamt wurden bei 29/44 Patienten (65,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 17/21 Patienten (81,0 %) in der Placebo-Gruppe UE gemeldet (OR = 0,45; 95 %-KI [0,13; 1,6]; p = 0,26). Lediglich bei der SOC Untersuchungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Evinacumab-Gruppe: 0/44 Patienten, 0 %; Placebo-Gruppe: 3/21 Patienten, 14,3 %; OR = 0,08; 95 %-KI [0,01; 1,21], p = 0,03). Da das 95 %-KI der OR den Wert 1 einschließt, ist jedoch nicht von einem bedeutsamen Effekt auszugehen.

Die meisten UE während der ELIPSE-HoFH-Studie DBTP waren als mild oder moderat einzustufen (27/44 Patienten (61,4 %) der Evinacumab-Gruppe und 17/21 Patienten (81,0 %) der Placebo-Gruppe). Schwere UE traten lediglich bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei keinem der Patienten der Placebo-Gruppe auf (OR = 4,14; 95 %-KI [0,1; 165,32]; p = 1). Bei diesen schweren UE handelte es sich um die identischen Ereignisse, die auch als schwerwiegende UE (SUE) bei 2/44 Patienten (4,5 %) in der Evinacumab-Gruppe dokumentiert wurden. Keines dieser Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Beide SUE wurden zudem als geheilt oder behoben gemeldet.

Außerdem traten nur bei wenigen Patienten UE auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (5/44 Patienten (11,4 %) in der Evinacumab-Gruppe und 1/21 Patienten (4,8 %) in der Placebo-Gruppe; OR = 2,56; 95 %-KI [0,28; 23,46]; p = 0,65). Bei keinem Patienten führte ein UE während der DBTP zum Abbruch der Studie und es traten im Verlauf der Studie keine Todesfälle auf. Keiner der in die ELIPSE-HoFH-Studie eingeschlossenen Patienten entwickelte über den Verlauf der Studie Anti-Drug-Antikörper gegen Evinacumab. Die Ergebnisse der OLTP bestätigen die Resultate der DBTP in Bezug auf die Sicherheit der Anwendung von Evinacumab sowie auch die Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 über den Zeitraum von bis zu 120 Wochen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von UE führte als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Diese Ergebnisse unterstreichen das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

### **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 über den LDL-Rezeptor in die Leber stark beeinträchtigt. Die Ursache hierfür ist bei etwa 90 % aller HoFH-Patienten eine Mutation im *LDLR*-Gen (126).

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, 62, 63). Um die kumulative LDL-C-Belastung zu reduzieren, sollte die HoFH-Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (6, 66).

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). 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 zeitaufwendiges Verfahren vermieden werden.

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH, die der höchsten Evidenzstufe Ib entspricht. Die Ergebnisse der DBTP ermöglichen trotz der Seltenheit der Erkrankung HoFH und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl einen direkten Vergleich von Evinacumab mit der zVT über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. Die Daten der 24 Wochen andauernden OLTP der ELIPSE-HoFH sowie der Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden ebenfalls dargestellt, sodass im vorliegenden Nutzendossier Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab für einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen vorliegt. Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) stellt eine Studiendauer von 48 Wochen eine hinreichende Annäherung an einen Zeitraum von einem Jahr dar (3). Zahlreiche Post-hoc-Analysen der Daten der OLTP bestätigen die hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab und zeigen zusätzlich eine

gleichbleibend hohe Wirksamkeit der Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen. Aus diesem Grund wird die Dauer der DBTP von 24 Wochen als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH zu bewerten.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion als primärer Endpunkt der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) ein enormer und statistisch signifikanter Vorteil von Evinacumab im Vergleich zur zVT. Die Ergebnisse der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH und der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 zeigten zudem, dass die LDL-C-Reduktion über einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen stabil bleibt. 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, 43). 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 der Ergebnisse lässt sich für die LDL-C-Reduktion ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU- bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, der jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt wurde, konnte im Rahmen der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Evinacumab gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein gezeigt werden. Diese statistisch signifikante Überlegenheit von Evinacumab zeigte sich auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die aktuellen Empfehlungen der EAS die ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte für HoFH darstellen und die Autoren selbst darauf hinweisen, dass das Erreichen dieser Zielwerte in der klinischen Praxis eine große Herausforderung darstellt (6).

Damit konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt werden (6, 10, 19). Damit kann eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Evinacumab ist somit 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. Anhand der dargestellten Ergebnisse lässt sich für den Anteil der Patienten, welche die EU- bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten. Auf Basis der Ergebnisse zum Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, lässt sich aufgrund der Breite des 95%-KI keine Quantifizierung des Zusatznutzens vornehmen, sodass sich hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ergibt.

Ebenso zeigte sich Evinacumab bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine gegenüber der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant überlegen. Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung weiterer Blutlipide und der Apolipoproteine jedoch kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. Für die absolute bzw. prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceriden sowie des Apo B-, Apo-CII- und Apo-AI-Wertes zur Woche 24 relativ zur Baseline lässt sich daher jeweils ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

Beim Endpunkt „Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore“, gemessen anhand des etablierten und validierten HADS-Fragebogens, zeigten die Patienten der Evinacumab-Gruppe vergleichbare Ergebnisse wie die Patienten der Placebo-Gruppe. Da die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes durch die Behandlung mit Evinacumab nicht zu erwarten (39, 40).

In der ELIPSE-HoFH-Studie (DBTP) wiesen die Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, und die Evinacumab-Gruppe ein vergleichbares Sicherheitsprofil bezüglich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse auf. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von UE führte als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH einen deutlichen patientenrelevanten Vorteil von Evinacumab gegenüber der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab wurde außerdem anhand der OLTP-Daten der Studie ELIPSE-HoFH und der Daten der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigt. Aufgrund des chronischen Verlaufs der HoFH, der intensiven Vorbehandlung der Patienten bis zur Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen sowie der über einen Zeitraum von 120 Wochen gleichbleibend hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab ist davon auszugehen, dass die zugunsten von Evinacumab in der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH beobachteten Effekte im Vergleich zur zVT auf den in der OLTP und Open-

Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 beobachteten Zeitraum von bis zu 120 Wochen übertragbar sind. Damit deckt Evinacumab erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Apherese bei Erwachsenen und Jugendlichen mit HoFH. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Evinacumab, Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

#### 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 4-205: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Erheblicher 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 erhöhtem LDL-C-Plasmaspiegel und infolgedessen zu einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.2). Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Phase 3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH herangezogen, die der höchsten Evidenzstufe entspricht. Die zweiteilige Studie, bestehend aus einer 24-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten DBTP und einer weiteren 24-wöchigen einarmigen OLTP zeigt somit Daten über die Dauer von insgesamt 48 Wochen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab bei Patienten mit HoFH.

Die im Dossier zusätzlich gezeigte Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 mit Patienten aus zwei früheren klinischen Studien mit Evinacumab, in erster Linie aus der ELIPSE-HoFH-Studie (R1500-CL-1629, n = 61) sowie der kleineren Proof-of-Concept-Studie R1500-CL-1331 (n = 9), und mit Evinacumab-naiven Patienten (n = 46) ermöglicht es, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Evinacumab von bis zu 120 Wochen darzulegen und damit die Langzeitwirksamkeit von Evinacumab zu demonstrieren. Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt für die Studien in Abschnitt 4.3.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.2.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.



#### 4.6 Referenzliste

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

1. 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). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 19.05.2022.
22. Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug? *Atherosclerosis*. 2009;207(1):16-23.
23. Vogt A. [PCSK9 inhibitors : Current clinical relevance]. *Internist (Berl)*. 2017;58(2):196-201.
24. Mellwig KP, Farr M, Diekmann J, Horstkotte D, van Buuren F. Familiäre homozygote Hypercholesterinämie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(12):878-81.
25. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJ, Charng M-J, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(2):131-42.
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. 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.
29. 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.
30. 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).
31. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014;384(9943):626-35.
32. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):211-21.
33. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014;384(9943):618-25.
34. März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(9):663-75.
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. von Ballmoos MCW, Haring B, Sacks FM. The risk of cardiovascular events with increased apolipoprotein CIII: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(4):498-510.
37. Andrikoula M, McDowell I. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(4):271-8.
38. Schettler V, Neumann C, Hulpke-Wette M, Hagenah G, Schulz E, Wieland E. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clinical research in cardiology supplements*. 2012;7(1):15-9.
39. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
40. Snaith R, Zigmond A. Hospital anxiety and depression scale (HADS). *Handbook of psychiatric measures* Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000:547-8.
41. Bruckert E, Saheb S, Bonte JR, Coudray-Omnes C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atheroscler Suppl*. 2014;15(2):46-51.
42. Kayikcioglu M, Kuman-Tuncel O, Pirildar S, Yilmaz M, Kaynar L, Aktan M, et al. Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):455-67.
43. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhala 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.
44. 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.
45. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Report R1500-CL-1629\_CSR-DBTP-Report-Body. 2019.
46. 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.
47. 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.
48. 1A Pharma. Atorvastatin - Fachinformation, Stand: Oktober 2020.
49. 1a Pharma. Ezetimib -Fachinformation, Stand: Mai 2020.
50. axcount Generika GmbH. Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: 28.06.2021.
51. 1A Pharma. Simvastatin - Fachinformation, Stand: Mai 2020.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Report R1500-CL-1719\_Interim-CSR-Report-Body. 2022.
57. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Protocol R1500-CL-1629 Amendment 3A. 2018.
58. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Protocol R1500-CL-1629 Amendment 3B. 2018.
59. Regeneron Pharmaceuticals I. STATISTICAL ANALYSIS PLAN VERSION: 1.0 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2019.
60. 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.
61. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, Stand: 23.06.2016.
62. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs.* 2015;75(15):1715-24.
63. 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.
64. 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.
65. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47.
66. 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.
67. 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.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lomitapid, Stand: 27.10.2015.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco 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.
77. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl*. 2014;15(2):26-32.
78. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(4):15.
79. Simpson WG. Biomarker variability and cardiovascular disease residual risk. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(4):413-7.
80. Kim MK, Han K, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3560-6.
81. Gu J, Yin ZF, Pan JA, Zhang JF, Wang CQ. Visit-to-visit variability in low-density lipoprotein cholesterol is associated with adverse events in non-obstructive coronary artery disease. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(3):117-24.
82. Li S, Hou L, Zhu S, Yi Q, Liu W, Zhao Y, et al. Lipid Variability and Risk of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2022;14(12).
83. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023.
84. Wienbergen H, Rühle S, Osteresch R, Hambrecht R. Lipoprotein (a): Aus kardiologischer Sicht zu wenig beachtet? *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2021.
85. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711.

86. 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.
87. Hogrefe. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version Testzentrale. 2018.
88. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(2):69-77.
89. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England journal of medicine*. 2020;383(8):711-20. Online supplementary material: Protocol.
90. Pharmaceuticals R. Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Regeneron Pharmaceuticals I. R1500-CL-1629\_CSR-OLTP-Report-Body. 2020.
96. Shamaï L, Lurix E, Shen M, Novaro GM, Szomstein S, Rosenthal R, et al. Association of body mass index and lipid profiles: evaluation of a broad spectrum of body mass index patients including the morbidly obese. *Obesity surgery*. 2011;21(1):42-7.
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, Porody 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.
100. Hedges LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*. 1981;6(2):107-28.
101. Morris SB. Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational research methods*. 2008;11(2):364-86.
102. Goulet-Pelletier J-C, Cousineau D. A review of effect sizes and their confidence intervals, Part I: The Cohen'sd family. *The Quantitative Methods for Psychology*. 2018;14(4):242-65.

103. Deeks JJ, Higgins JP. Statistical algorithms in review manager 5. Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration. 2010;1(11).
104. J. Sweeting M, J. Sutton A, C. Lambert P. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Statistics in medicine*. 2004;23(9):1351-75.
105. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:S172-7.
106. Hisashi M. Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety of Evinacumab in Patients Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2023.
107. Gaudet D, Inc UP, 21 E. Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2022.
108. Gaudet D. Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real Life Setting in Canada. 2022.
109. Pennsylvania Uo, Pharmaceuticals R. Regeneron 1331 Kinetics Sub-Study HoFH. 2021.
110. 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.
111. Pharmaceuticals R. Study of REGN1500 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). 2014.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Pharmaceuticals R. Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2020.
116. 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.
117. Stefanutti C, Chan Dick C, Di Giacomo S, Morozzi C, Watts Gerald F. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2022;15(11).
118. Pharmaceuticals R. Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.
119. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13).
120. Pharmaceuticals R. An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2018.

121. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13).
122. Regeneron Pharmaceuticals I. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. 2018.
123. Regeneron Pharmaceuticals I. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. 2018.
124. Regeneron Pharmaceuticals I. An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2019.
125. Regeneron Pharmaceuticals I. R1500-CL-1719 Final Clinical Study Report. 2023.
126. 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.



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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	15.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1999 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Es wurden keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#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	<b>24</b>

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest/ Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	15.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (55) <sup>22</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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°

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest/ Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	15.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (55) <sup>23</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>23</sup> 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.	<b>36°</b>
S18	S12 NOT S17	95
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	<b>60°</b>

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Da bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung der Studientypen vorgenommen wurde, können nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel jedoch im Rahmen der in Anhang 4-A1 dargestellten Suche identifiziert werden.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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. Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

**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:

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (Evinacumab OR Evkeeza OR REGN1500 OR “REGN 1500” OR REGN-1500) [OTHER TERMS]
<b>Treffer</b>	6

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (Evinacumab OR Evkeeza OR REGN1500 OR “REGN 1500” OR REGN-1500) [Search Term]
<b>Treffer</b>	6

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int">https://trialsearch.who.int</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(homozygous familial hypercholesterolemia OR homozygous familial hypercholesterolaemia OR HoFH) AND (Evinacumab OR Evkeeza OR REGN1500 OR “REGN 1500” OR REGN-1500) [Search Term]
<b>Treffer</b>	14

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Da bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung der Studientypen vorgenommen wurde, können nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel jedoch im Rahmen der in Anhang 4-B1 dargestellten Suche identifiziert werden.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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. Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	No authors listed. Evinacumab (Evkeeza) for homozygous familial hypercholesterolemia. The Medical Letter, 63:1623, 66-67	A7: Publikationstyp
2	WHO ICTRP. 2018: A study to evaluate the safety and efficacy of evinacumab in patients with Hereditary abnormal (high) cholesterol level. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001388-19-CZ">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001388-19-CZ</a>	A7: Publikationstyp
3	Gao, Yanli; Zhang, Baoqi; Yang, Junyi. 2022. Evinacumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. Expert review of clinical pharmacology. 15:2, 139-145.	A7: Publikationstyp
4	Gaudet et al. 2021. Long-term efficacy and safety of evinacumab in adult and adolescent patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation AHA Journals. 2021; 144 (SUPPL1).	A7: Publikationstyp
5	Clinicaltrials.gov. 2018. Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03399786">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03399786</a>	A7: Publikationstyp
6	Raal et al. 2021. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia who participated in sequential studies of alirocumab and Evinacumab. Circulation AHA Journals. 2021; 144 (SUPPL1).	A7: Publikationstyp
7	Raal et al. 2020. The Longer-term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation AHA Journals. 2020; 142 (SUPPL3).	A7: Publikationstyp
8	Raal et al. 2020. Evinacumab Lowers LDL-C in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia Irrespective of Background Lipid-lowering Medication. Circulation AHA Journals. 2020; 142 (SUPPL3).	A7: Publikationstyp
9	Raal et al. 2020. The Effect of Evinacumab on Apheresis Eligibility in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation AHA Journals. 2020; 142 (SUPPL3).	A7: Publikationstyp
10	Raal 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. Atherosclerosis, 2020; 315, e8.	A7: Publikationstyp
11	Raal, F. J., et al. 2021. The long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation, 2021, 144 (SUPPL 1) Issue 03.	A7: Publikationstyp



12	Reeskamp et al. 2022. Evinacumab Markedly Reduces Low-density Lipoprotein Cholesterol in Adolescent Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia†. Journal of clinical lipidology. 2022; 16 (1), e19.	A5: Studientyp
13	Rosenon et al. 2020. The Efficacy and Safety of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients with Little to No Low-Density Lipoprotein Receptor Activity. Journal of clinical lipidology. 2020; 14 (4) 552.	A7: Publikationstyp

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	Diener, H.-C. 2020. Evinacumab therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. Arzneimitteltherapie 38(11): 472.	A7: Publikationstyp
2	Doggrell Sheila, A. 2021. Will evinacumab become the standard treatment for homozygous familial hypercholesterolemia? Expert opinion on biological therapy 21(3): 299-302.	A7: Publikationstyp
3	ICTRP WHO. 2018. A study to evaluate the safety and efficacy of evinacumab in patients with Hereditary abnormal (high) cholesterol level. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001388-19-CZ">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001388-19-CZ</a> .	A7: Publikationstyp
4	Gaudet, D., et al. 2017. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. The New England journal of medicine 377(3): 296-297.	A7: Publikationstyp
5	Gaudet, D., et al. 2021. Long-term efficacy and safety of evinacumab in adult and adolescent patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 144(SUPPL 1).	A7: Publikationstyp
6	Lichert, F. 2020. Evinacumab is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. Deutsche Medizinische Wochenschrift 145(22): 1595-1596.	A7: Publikationstyp

7	Clinicaltrials.gov. 2014. Study of REGN1500 in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952</a>	A7: Publikationstyp
8	Clinicaltrials.gov. 2018. Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399786">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399786</a>	A7: Publikationstyp
9	Raal, F., et al. 2023. Evinacumab reduces EU apheresis eligibility in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis</i> 379: S70.	A7: Publikationstyp
10	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
11	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
12	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.	A5: Studientyp
13	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
14	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
15	Stock Jane, K. 2020. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New hope for getting patients to goal? <i>Atherosclerosis</i> 304: 55-56.	A7: Publikationstyp
16	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
17	Tromp Tycho, R., et al. 2022. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. <i>The Lancet</i> 399(10326): 719-728.	A1: Patienten-population
18	Xu, H.-G. 2021. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>The New England journal of medicine</i> 384(6): e17.	A7: Publikationstyp
19	Reeskamp L, Greber-Platzer S, Saheb S, Stefanutti C, Stroes E, Ali S, Banerjee P, Pordy R, Zhao J, Raal F. Evinacumab Markedly Reduces Low-density Lipoprotein Cholesterol in Adolescent Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia†. <i>Journal of clinical lipidology</i> , 2022, 16(1), e19.	A7: Publikationstyp
20	Reeskamp, L.F. et al. 2021. Evinacumab markedly reduces low-density lipoprotein cholesterol in adolescent patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis</i> , Volume 331, e49 - e50.	A7: Publikationstyp
21	Reeskamp, R., et al. 2021. EVINACUMAB MARKEDLY REDUCES LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL IN ADOLESCENT PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 77(18): 121.	A7: Publikationstyp

#### 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
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528</a>	A1: Patientenpopulation
2	NCT04722068	University of Pennsylvania and Regeneron Pharmaceuticals. 2021. clinicaltrials.gov: Regeneron 1331 Kinetics Sub-Study HoFH. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722068">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722068</a>	A4: Patientenrelevante Endpunkte
3	NCT02265952	Regeneron Pharmaceuticals. 2014. clinicaltrials.gov: Study of REGN1500 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02265952">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02265952</a>	A2: Prüfintervention
4	NCT03409744	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. clinicaltrials.gov: Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03409744">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03409744</a>	A5: Studientyp
5	NCT04233918	Regeneron Pharmaceuticals. 2020. clinicaltrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04233918">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04233918</a>	A1: Patientenpopulation
<b>EU Clinical Trials</b>			
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004915-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004915-35</a>	A1: Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002102-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002102-57</a>	A1: Patientenpopulation
8	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32</a>	A2: Prüferintervention
9	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13</a>	A5: Studientyp
10	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30</a>	A1: Patientenpopulation
<b>WHO ICTRP</b>			
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611528">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611528</a>	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. <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220184">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220184</a>	A1: Patientenpopulation
13	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722068">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722068</a>	A4: Patientenrelevante Endpunkte
14	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952</a>	A2: Prüferintervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409744</a>	A5: Studientyp
16	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233918">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233918</a>	A1: Patientenpopulation
17	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32</a>	A2: Prüf-intervention
18	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13</a>	A5: Studientyp
19	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13</a>	A5: Studientyp
20	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13</a>	A5: Studientyp
21	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. <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224823">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224823</a>	A1: Patientenpopulation
<b>AMIS</b>			
22	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp
23	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp

### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Evinacumab ermöglicht, wurde keine gesonderte Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528</a>	A1: Patientenpopulation
2	NCT04722068	University of Pennsylvania and Regeneron Pharmaceuticals. 2021. clinicaltrials.gov: Regeneron 1331 Kinetics Sub-Study HoFH. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722068">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722068</a>	A4: Patientenrelevante Endpunkte
3	NCT02265952	Regeneron Pharmaceuticals. 2014. clinicaltrials.gov: Study of REGN1500 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02265952">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02265952</a>	A2: Prüfintervention
4	NCT03399786	Regeneron Pharmaceuticals. 2018. clinicaltrials.gov: Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399786">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399786</a>	A5: Studientyp
5	NCT04233918	Regeneron Pharmaceuticals. 2020 clinicaltrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04233918">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04233918</a>	A1: Patientenpopulation
<b>EU Clinical Trials</b>			
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	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		in patients with cystic fibrosis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004915-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004915-35</a>	
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002102-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002102-57</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19</a>	A5: Studientyp
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32</a>	A2: Prüfintervention
10	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30</a>	A1: Patientenpopulation
<b>WHO ICTRP</b>			
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611528">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611528</a>	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. <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220184">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220184</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19</a>	A5: Studientyp
14	NCT04722068	University of Pennsylvania. 2021. WHO ICTRP: A Kinetic Study Investigating Lipoprotein Metabolism Before and After the Administration of REGN1500, an	A4: Patientenrelevante Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ANGPTL3 Inhibitor, in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. A Sub-study for Subjects Enrolled in the R1500-CL-1331 Clinical Trial. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722068">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722068</a>	
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265952</a>	A2: Prüf-intervention
16	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399786">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399786</a>	A5: Studientyp
17	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233918">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233918</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32</a>	A2: Prüf-intervention
19	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. <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224038">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224038</a>	A1: Patientenpopulation
<b>AMIS</b>			
20	-	Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A7: Publikationstyp
21	-	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 4-206 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 4-206 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELIPSE-HoFH

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung:</p> <p>Die übergeordnete Zielsetzung der Studie ist die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie besteht darin, die Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels durch Evinacumab (15 mg/kg, IV) im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen bei Patienten mit HoFH zu zeigen.</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie sind die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirkung von Evinacumab auf das Erreichen von LDL-C-Zielwerten: Anteil der Patienten mit <math>\geq 30\%</math> und <math>\geq 50\%</math> LDL-C-Reduktion in Woche 24; Anteil der Patienten mit LDL-C <math>&lt; 100</math> mg/dl und <math>&lt; 70</math> mg/d in Woche 24.</li> <li>• Bewertung der Wirkung von Evinacumab auf weitere Blut-Lipidparameter: HDL-C, Nicht-HDL-C, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Lp(a) und Apolipoproteine (Apo-B, Apo-A1, Apo-CIII).</li> <li>• Bewertung der Auswirkung von Evinacumab auf Patienten, die die Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen: Anteil der Patienten, die nach Woche 24 die EU- und US-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab (15 mg/kg) bei Patienten mit HoFH.</li> <li>• Bestimmung der Pharmakokinetik von Evinacumab in HoFH-Patienten.</li> <li>• Bewertung der potenziellen Bildung von Anti-Evinacumab-Antikörpern.</li> </ul> <p>Zusätzliche Ziele der Studie waren die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer Genotypisierung der HoFH-Patienten, um Mutation zu identifizieren, die HoFH verursachen und um mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab je nach Art der LDL-R-Funktionalität festzustellen.</li> <li>• Bewertung von Evinacumab auf die Lebensqualität anhand der EQ-5D- und HADS- Fragebögen.</li> </ul> <p>Hypothese:</p> <p><math>\mu_0</math> und <math>\mu_1</math> seien die Populationsmittelwerte der prozentualen Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes gegenüber der Baseline in Woche 24 unter Placebo bzw. Evinacumab. Die folgende Nullhypothese (<math>H_0</math>) und Alternativhypothese (<math>H_1</math>) werden getestet:</p> <p><math>H_0: \mu_0 = \mu_1</math> versus <math>H_1: \mu_0 \neq \mu_1</math></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation										
		Die Lipoprotein-Apherese-Behandlung (Ja, Nein) und die geografische Region (Japan, Rest der Welt) sind Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung der Patienten und werden bei der statistischen Modellierung der Wirksamkeit berücksichtigt.										
Methoden												
3	Studiendesign											
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisierte kontrollierte Studie: Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Evinacumab (15 mg/kg IV) oder ein entsprechendes Placebo, stratifiziert nach Lipoprotein-Apherese-Behandlung (Ja, Nein) und geografischer Region (Japan, Rest der Welt).</p> <p>Verblindung: Doppelblind (24 Wochen) Open-Label (24 Wochen)</p> <p>Studiendesign: Parallel</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase 3</p>										
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Im Studienprotokoll wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:</p> <p><b>US Amendment 1 (21.09.2017):</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>2.3 4.2.4 Tabelle 3 8.1.3 8.2.3</td> <td>Hinzufügen der EQ-5D- und HADS-QOL-Fragebögen sowie eines objektiven und explorativen EQ-5D- und HADS-Endpunkts, um eine Bewertung der Lebensqualität der Patienten zu ermöglichen.</td> </tr> <tr> <td>5.1 6.2.1 8.1.3</td> <td>Sprachliche Klarstellung der Anforderungen an Lipoprotein-Apherese und für die Entnahme von klinischen Laborproben in Bezug auf den Zeitpunkt der Apherese-Durchführung.</td> </tr> <tr> <td>6.2.2 8.2.2</td> <td>Zusätzliches Ausschlusskriterium für Patienten mit LDL-C-Wert &lt; 70 mg/dl, da dies das Ziel für FH-Patienten ist. Folglich werden Patienten, die das Ziel schon erreicht haben, ausgeschlossen.  Aktualisierung des Wirksamkeitsverfahrens für Lipide. Zusätzliches Ausschlusskriterium für an der Studie beteiligte Klinikmitarbeiter und/oder ihre unmittelbare Familie.</td> </tr> <tr> <td>6.2.2 7.2</td> <td>Klarstellung der Kriterien für Lipoprotein-Apherese während der Run-in-Periode.</td> </tr> <tr> <td>4.4</td> <td>Aktualisierung der Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Variablen</td> </tr> </tbody> </table>	2.3 4.2.4 Tabelle 3 8.1.3 8.2.3	Hinzufügen der EQ-5D- und HADS-QOL-Fragebögen sowie eines objektiven und explorativen EQ-5D- und HADS-Endpunkts, um eine Bewertung der Lebensqualität der Patienten zu ermöglichen.	5.1 6.2.1 8.1.3	Sprachliche Klarstellung der Anforderungen an Lipoprotein-Apherese und für die Entnahme von klinischen Laborproben in Bezug auf den Zeitpunkt der Apherese-Durchführung.	6.2.2 8.2.2	Zusätzliches Ausschlusskriterium für Patienten mit LDL-C-Wert < 70 mg/dl, da dies das Ziel für FH-Patienten ist. Folglich werden Patienten, die das Ziel schon erreicht haben, ausgeschlossen.  Aktualisierung des Wirksamkeitsverfahrens für Lipide. Zusätzliches Ausschlusskriterium für an der Studie beteiligte Klinikmitarbeiter und/oder ihre unmittelbare Familie.	6.2.2 7.2	Klarstellung der Kriterien für Lipoprotein-Apherese während der Run-in-Periode.	4.4	Aktualisierung der Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Variablen
2.3 4.2.4 Tabelle 3 8.1.3 8.2.3	Hinzufügen der EQ-5D- und HADS-QOL-Fragebögen sowie eines objektiven und explorativen EQ-5D- und HADS-Endpunkts, um eine Bewertung der Lebensqualität der Patienten zu ermöglichen.											
5.1 6.2.1 8.1.3	Sprachliche Klarstellung der Anforderungen an Lipoprotein-Apherese und für die Entnahme von klinischen Laborproben in Bezug auf den Zeitpunkt der Apherese-Durchführung.											
6.2.2 8.2.2	Zusätzliches Ausschlusskriterium für Patienten mit LDL-C-Wert < 70 mg/dl, da dies das Ziel für FH-Patienten ist. Folglich werden Patienten, die das Ziel schon erreicht haben, ausgeschlossen.  Aktualisierung des Wirksamkeitsverfahrens für Lipide. Zusätzliches Ausschlusskriterium für an der Studie beteiligte Klinikmitarbeiter und/oder ihre unmittelbare Familie.											
6.2.2 7.2	Klarstellung der Kriterien für Lipoprotein-Apherese während der Run-in-Periode.											
4.4	Aktualisierung der Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Variablen											

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		8.2.5.2	und Hinzufügen einer Erklärung zur Weiterbehandlung von Patienten mit positivem ADA-Test.
		8.2.4.5	Hinzufügen eines Abschnitts über Schwangerschaftstests.
		Synopse 6.2 7.3	Klarstellung der Datenerfassung zur lipidmodifizierenden Therapie.
		Tabelle 3	Zusätzliche ADA-Probenentnahme in Woche 4. Entfernen der Körpergewichtsmessung an Tag 15. Entfernung der Körpergrößemessung an Tag 337.
		9.4.3	Hinzufügen einer Definition für „neu auftretender Diabetes“, da es sich dabei um ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse handelt. Erweiterung der Liste für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Evinacumab.
		10.3.1.1 10.4.3.1	Klarstellung der <i>intent to treat</i> -Population und Aktualisierung der Analysemethoden zur Berücksichtigung fehlender Daten.
		Synopse 1 3.2.1 5.1 Abb. 1 6.2 7.3 7.4.2 7.6 7.7.1 7.8.2 Tabelle 1 Tabelle 2 Tabelle 3 Tabelle 4 8.1.1 8.1.2 8.1.3 8.1.5 8.2.2 8.2.4.1 8.2.7.2 10.4.4.1	Überarbeitungen und Erläuterungen.
		<b>Amendment 2A (04.12.2017):</b>	
		Titelseite Kopfzeile	Administrative Änderungen, da die US-spezifische Version nicht länger eine länderspezifische Version des Protokolls ist und daher nun als Amendment 2A bezeichnet wird.
		3.2.3	Hinzufügen eines Risiko/Nutzen-Abschnitts für Konsistenz mit dem Schwester-Protokoll (2B).
		5.1	Klarstellung zur Bestätigung des HoFH-Status der Patienten und Ergänzung der Genotypisierung sowie der DNA-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		Tabelle 3	Probenentnahme für die Genotypisierung im Zeitplan.
		Synopse 5.1 Tabelle 3 8.1.3	Klarstellung im Text über Patienten, die von der Studie R727-CL-1628 in diese Studie übergehen und Ergänzen einer Fußnote zu Tabelle 3.  Ergänzung der generellen Einverständniserklärung und der Pharmakogenomik-Einverständniserklärung im Zeitplan.
		5.1 8.1.3	Sprachliche Klarstellung der Anforderungen an Lipoprotein-Apherese und für die Entnahme von klinischen Laborproben in Bezug auf den Zeitpunkt der Apherese-Durchführung und der Verabreichung von PCSK9-Inhibitoren und Mipomersen.
		Synopse 6.2 7.3	Klarstellung der Tatsache, dass Patienten die maximal verträgliche lipidmodifizierende Therapie erhalten sollten.
		8.1.3	Ergänzen einer Fußnote bezüglich des Zeitpunkts zur Erfassung der Vitalparameter an Infusionstagen.
		Tabelle 4	Hinzufügen der Untersuchung des Lipidprofils und erweiterten Lipidprofils sowie der Hämatologie, Blutchemie und Kreatinin-Phosphokinase in der Nachbeobachtungsphase.
		Tabelle 1 Tabelle 2 Tabelle 3 Tabelle 4	Hinzufügen des Punktes „Abfrage Einverständniserklärung bezüglich lipidmodifizierender Therapien“ zum Zeitplan.
		Synopse 6.2.2 7.8.1 8.1.1 8.2.7.2 10.4.3.2	Überarbeitungen und Erläuterungen
		<b>Amendment 2B (08.12.2017):</b>	
		3.2.3	Hinzufügen eines Risiko/Nutzen-Abschnitts
		2.3 4.2.4 Tabelle 3 8.1.3 8.2.3 8.2.3.1 8.2.3.2	Hinzufügen der EQ-5D- und HADS-QOL-Fragebögen sowie eines objektiven und explorativen EQ-5D- und HADS-Endpunkts, um eine Bewertung der Lebensqualität der Patienten zu ermöglichen.
		5.1 6.2.1 8.1.3	Sprachliche Klarstellung der Anforderungen an Lipoprotein-Apherese und für die Entnahme von klinischen Laborproben in Bezug auf den Zeitpunkt der Apherese-Durchführung und der Verabreichung von PCSK9-Inhibitoren und Mipomersen.
		5.1 Tabelle 3	Klarstellung der Bestätigung des HoFH-Status der Patienten und Ergänzung der Genotypisierung sowie der DNA-Probenentnahme für die Genotypisierung im Zeitplan.
		Synopse 5.1	Klarstellung im Text über Patienten, die von der Studie R727-CL-1628 in diese Studie übergehen und Ergänzen einer

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		Tabelle 3 8.1.3	Fußnote zu Tabelle 3. Ergänzung der generellen Einverständniserklärung und der Pharmakogenomik-Einverständniserklärung im Zeitplan.
		Synopse 6.2 7.3	Klarstellung der Tatsache, dass Patienten die maximal verträgliche lipidmodifizierende Therapie erhalten sollten.
		8.1.3	Ergänzen einer Fußnote bezüglich des Zeitpunkts zur Erfassung der Vitalparameter an Dosierungstagen.
		Tabelle 4	Hinzufügen der Untersuchung des Lipidprofils und Spezial-Lipidprofils sowie der Hämatologie, Blutchemie und Kreatinin-Phosphokinase in der Nachbeobachtungsphase.
		6.2.2. 8.2.2.	Zusätzliches Ausschlusskriterium für Patienten mit LDL-C-Wert < 70 mg/dl, da dies das Ziel für FH-Patienten ist. Folglich werden Patienten, die das Ziel schon erreicht haben, ausgeschlossen. Aktualisierung des Wirksamkeitsverfahrens für Lipide. Zusätzliches Ausschlusskriterium für an der Studie beteiligte Klinikmitarbeiter und/oder ihrer unmittelbaren Familie.
		6.2.2 7.2	Klarstellung der Kriterien für Lipoprotein-Apherese während der Run-in-Periode.
		4.4 8.2.5.2 Tabelle 3	Aktualisierung der Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Variablen und Hinzufügen einer Erklärung zur Weiterbehandlung von Patienten mit positivem ADA-Test. Zusätzliche ADA-Probenentnahme in Woche 4.
		6.2 7.3	Klarstellung der Datenerfassung zur lipidmodifizierenden Therapie.
		8.2.2	Anpassung des Textes über Lipid-Ergebnisse.
		8.2.4.6	Hinzufügen eines Abschnitts über Schwangerschaftstests.
		Tabelle 1 Tabelle 2 Tabelle 3 Tabelle 4 8.1.1 8.1.2 8.1.3 8.1.4 8.2.4.5	Ergänzung einer Untersuchung der Sexualhormone für die jugendlichen Patienten.
		Tabelle 3	Geänderter Zeitplan mit zusätzlichen Bewertungen für Körpergewicht und Pharmakokinetik.
		9.4.3	Hinzufügen einer Definition für „neu auftretender Diabetes“, da es sich dabei um ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse handelt. Erweiterung der Liste für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Evinacumab.
		10.3.1.1 10.4.3.1	Klarstellung der <i>intent to treat</i> -Population und Aktualisierung der Analysemethoden zur Berücksichtigung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
			fehlender Daten.
		Tabelle 1 Tabelle 2 Tabelle 3 Tabelle 4	Hinzufügen des Punktes „Abfrage Einverständniserklärung bezüglich lipidmodifizierender Therapien“ zum Zeitplan.
		Synopsis 1 3.2.1 4.2.1 5.1 Abb. 1 6.2.2 7.4.2 7.6 7.6.1 7.7.1 7.8.1 7.8.2 8.1 8.1.1 8.1.2 8.1.3 8.1.5 8.2.4.1 8.2.7.2 10.4.3.2 10.4.4.1	Überarbeitungen und Erläuterungen
		<b>Amendment 3A (25.06.2018):</b>	
		3.2.3 21	Erweiterung des Risiko/Nutzen-Abschnitts um die Risiko/Nutzen-Bewertung der Kombination von Evinacumab und PCSK9-Inhibitoren, einschließlich Alirocumab, für die Behandlung von HoFH-Patienten.
		Synopsis 5.1 7.3	Klarstellung der Zulassungsvoraussetzungen: Patienten, die von der Studie R727-CL-1628 in diese Studie übergehen, müssen alle Zulassungskriterien für die ELIPSE-HoFH-Studie erfüllen.  Klarstellung der Tatsache, dass Patienten, die von der Studie R727-CL-1628 in diese Studie übergehen, weiterhin Alirocumab (150 mg, alle 2 Wochen) erhalten.
		6.2.2	Um den Empfehlungen der Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) zu Verhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien zu entsprechen, wurde Folgendes hinzugefügt: "Es handelt sich um echte Abstinenz, wenn dies der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten entspricht. Periodische Abstinenz (Kalender, symptothermale Methode, Follikelsprung-Methode), Unterbrechen des Geschlechtsverkehrs (Coitus interruptus), Spermizide und die Laktationsamenorrhö-Methode sind keine akzeptierten Verhütungsmethoden."

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		6.2.2	Zusätzliches Ausschlusskriterium für Patienten, die auf der Grundlage einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in einer Einrichtung untergebracht sind oder bei denen eine Abhängigkeit vom Sponsor, Prüfarzt oder dem Studienzentrum besteht.
		5.1 5.3.1 5.3.2 6.2.1 7.6.1 7.8.1 Tabelle 3 Tabelle 4 8.2.2 14.1 14.2	Überarbeitungen und Erläuterungen
		<b>Amendment 3B (22.06.2018):</b>	
		3.2.3 21	Erweiterung des Risiko/Nutzen-Abschnitts um die Risiko/Nutzen-Bewertung der Kombination von Evinacumab und PCSK9-Inhibitoren, einschließlich Alirocumab, für die Behandlung von HoFH-Patienten.
		Synopsis 5.1 7.3	Klarstellung der Zulassungsvoraussetzungen: Patienten, die von der Studie R727-CL-1628 in diese Studie übergehen, müssen alle Zulassungskriterien für die ELIPSE-HoFH-Studie erfüllen.  Klarstellung der Tatsache, dass Patienten, die von der Studie R727-CL-1628 in diese Studie übergehen, weiterhin Alirocumab (150 mg, alle 2 Wochen) erhalten.
		6.2.2	Um den Empfehlungen der Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) zu Verhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien zu entsprechen, wurde folgendes hinzugefügt: "Es handelt sich um echte Abstinenz, wenn dies der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten entspricht. Periodische Abstinenz (Kalender, symptothermale Methode, Follikelsprung-Methode), Unterbrechen des Geschlechtsverkehrs (Coitus interruptus), Spermizide und die Laktationsamenorrhö-Methode sind keine akzeptierten Verhütungsmethoden."
		6.2.2	Zusätzliches Ausschlusskriterium für Patienten, die auf der Grundlage einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in einer Einrichtung untergebracht sind oder bei denen eine Abhängigkeit vom Sponsor, Prüfarzt oder dem Studienzentrum besteht.
		5.1 5.3.1 5.3.2 6.2.1 7.6.1 7.8.1	Überarbeitungen und Erläuterungen



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		8.2.2 14.1 14.2
<b>4</b>	<b>Probanden / Patienten</b>	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b> Die Patienten mussten alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich, Alter <math>\geq 12</math> Jahre zum Zeitpunkt des Screenings;</li> <li>2. Diagnose einer funktionellen HoFH durch mindestens einen der folgenden Punkte: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Dokumentierte funktionelle Mutation oder Mutationen in beiden LDLR-Allelen; Patienten mit Null-Rezeptor-Mutationen auf beiden LDLR-Allelen, d. h. Doppel-Null, sind zugelassen;</li> <li>b) Vorhandensein von homozygoten oder Compound-heterozygoten Mutationen in Apo B oder PCSK9; Patienten, die doppelt heterozygot sind, d. h. Mutationen auf verschiedenen Genen haben (z. B. LDLR / PCSK9), und Patienten mit homozygoten LDLRAP1-Mutationen sind zugelassen;</li> <li>c) Unbehandelter TC &gt; 500 mg/dL (12,93 mmol/L) und TG &lt; 300 mg/dL (3,39 mmol/L) UND beide Elternteile mit dokumentiertem TC &gt; 250 mg/dL (6,47 mmol/L) ODER kutanes oder tendinöses Xanthom vor dem 10. Lebensjahr;</li> </ol> </li> <li>3. Falls eine Lipoprotein-Apherese durchgeführt wird, muss diese mindestens 3 Monate vor dem Screening begonnen worden sein und einem stabilen 7 Tage (<math>\pm 1</math> Tag) oder 14 Tage (<math>\pm 2</math> Tage) Schema folgen, dessen Einstellungen vor dem Screening (Woche -2) mindestens 8 Wochen lang stabil waren;</li> <li>4. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung von Klinikbesuchen und studienbezogenen Prozeduren;</li> <li>5. Bereitschaft, die übliche fettarme oder herzgesunde Ernährung für die Dauer der Studie konsequent beizubehalten;</li> <li>6. Unterzeichnete Einverständniserklärung.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LDL C-Wert &lt; 70 mg/dL (1,81 mmol/L) beim Screening-Besuch;</li> <li>2. Medizinische lipidmodifizierende Begleittherapie (falls zutreffend), die vor dem Screening (Woche -2) nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war (6 Wochen bei Fibraten, 8 Wochen bei PCSK9-Inhibitoren, 12 Wochen bei Lomitapid (maximal verträgliche Dosis), 24 Wochen bei Mipomersen);</li> <li>3. Lipoprotein-Apherese (falls zutreffend), die keinem 7 Tage (<math>\pm 1</math> Tag) oder 14 Tage (<math>\pm 2</math> Tage) Schema folgt oder vor dem Screening (Woche -2) nicht mindestens 8 Wochen lang stabil war oder voraussichtlich in den nächsten 48 Wochen nicht stabil sein wird; ein Plasmaaustausch ist ausgeschlossen;</li> <li>4. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln oder freiverkäuflichen Arzneimitteln, die bekanntermaßen Lipide beeinflussen, in einer Dosis / Menge, die vor dem Screening (Woche 2) oder zwischen der Screening-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Periode und dem Randomisierungsbesuch nicht mindestens 4 Wochen lang stabil war;</p> <p>5. Vorhandensein einer klinisch signifikanten, unkontrollierten endokrinen Erkrankung, die bekanntermaßen Serumlipide oder Lipoproteine beeinflusst; Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie erhalten, können eingeschlossen werden, wenn die Dosierung vor dem Screening mindestens 12 Wochen lang stabil war und das TSH-Level zum Screening-Zeitpunkt innerhalb des Normalbereichs des Zentrallabors liegt;</p> <p>6. Neu diagnostizierte (innerhalb von 3 Monaten vor dem Randomisierungsbesuch (Woche 0 / Tag 1)) Diabetes mellitus oder schlecht eingestellte (HbA1c &gt; 9 %) Diabetes;</p> <p>7. Schwankendes Gewicht (Schwankung &gt; 5 kg) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening (Woche -2);</p> <p>8. Beginn einer neuen Ernährungsweise oder wesentliche Veränderung einer bestehenden Ernährungsweise innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening;</p> <p>9. Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, es sei denn, es handelt sich um eine Ersatztherapie für Hypophysen- / Nebennierenerkrankung mit einem stabilen Schema seit mindestens 6 Wochen vor dem Screening (Woche -2); topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien gelten nicht als "systemisch" und sind daher zulässig;</p> <p>10. Anwendung einer Östrogen- oder Testosterontherapie, es sei denn, die Behandlung war vor dem Screening mindestens 6 Wochen lang stabil und es sind keine Änderungen der Therapie während des Studienzeitraums geplant;</p> <p>11. Systolischer Blutdruck &gt; 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt; 100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder zum Zeitpunkt des Randomisierungsbesuchs (Woche 0 / Tag 1);</p> <p>12. Medizinische Vorgeschichte eines Herzinfarkts, einer instabilen Angina pectoris, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, einer Koronararterien-Bypass-Operation, einer perkutanen Koronarangioplastie, unkontrollierter Herzrhythmusstörungen, einer Carotis-Endarterektomie oder Implantation eines Stents in der Carotis, eines Schlaganfalls, einer transitorischen ischämischen Attacke, einer Herzklappenersatz-Operation, einer Carotis-Revaskularisation, einer endovaskulären Prozedur oder chirurgischer Eingriff bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening;</p> <p>13. Medizinische Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse IV innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening;</p> <p>14. Alter &lt; 12 Jahre zum Screening-Zeitpunkt;</p> <p>15. Tanner-Stadium &lt; 2 zum Screening-Zeitpunkt;</p> <p>16. Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von angemessen behandeltem Basalzell-Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom oder in situ Gebärmutterhalskrebs;</p> <p>17. Anwendung eines aktiven Prüfpräparats (außer Alirocumab) innerhalb von einem Monat oder 5 Plasmahalbwertszeiten vor dem Screening, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist;</p> <p>18. Zustände/Situationen...</p> <p>a) ... wie jede klinisch bedeutsame Anomalie, die zum Screening-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt festgestellt wurde und die nach dem Urteil eines Prüfarztes eine sichere Durchführung der Studie ausschließen würde oder die Erhebung der Endpunkte einschränken würde; z. B. schwere systemische Krankheiten, Patienten mit kurzer Lebenserwartung;</p> <p>b) ... die von einem Prüfarzt als ungeeignet für diese Studie angesehen werden, z. B. aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die nicht in der Lage sind, bestimmte Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen, z. B. geplante Besuche;</li> <li>• Prüfarzte, Apotheker, Studienkoordinatoren, sonstiges Studienpersonal oder etwaige Angehörige, die direkt an der Durchführung des Studienprotokolls oder anderen Schritten beteiligt sind;</li> <li>• Vorhandensein anderer tatsächlicher oder erwarteter Voraussetzungen (z. B. geografische oder soziale), die nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme des Patienten über die komplette Dauer der Studie hinweg einschränken könnten;</li> </ul> <p>19. Folgende Laborbefunde während der Screening-Periode (ausgenommen Laborbefunde zum Zeitpunkt der Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen und / oder Hepatitis-C-Antikörper (in Verbindung mit einer positiven HCV-RNA-PCR);</li> <li>• Positiver Test auf Beta-Human Chorionic Gonadotropin im Serum oder Urin-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP);</li> <li>• eGFR &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (vom Zentrallabor berechnet);</li> <li>• Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) &gt; 3 x die obere Grenze des Normalwerts (ULN) (1 Wiederholung des Tests ist zulässig);</li> <li>• CPK &gt; 3 x ULN (1 Wiederholung des Tests ist zulässig);</li> <li>• TSH &gt; 1,5 x ULN des Zentrallabors (1 Wiederholung des Tests ist zulässig) bei Patienten, die keine Schilddrüsenersatztherapie erhalten;</li> </ul> <p>20. Bekannte Überempfindlichkeit auf mAb-Therapeutika;</p> <p>21. Mitglied des Studienteams des klinischen Standorts und/oder dessen unmittelbare Familie;</p> <p>22. Schwangere oder stillende Frauen;</p> <p>23. Sexuell aktive WOCBP*, die nicht bereit sind, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während der Dauer der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden; zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> <li>• Stabile orale, injizierte und implantierte Anwendung einer nur Gestagenen enthaltenden hormonellen Empfängnisverhütung, die mit einer Hemmung des Eisprungs einhergeht und 2 oder mehr Zyklen vor dem Screening erstmals angewendet wurde;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrauterinpeessar;</li> <li>• Intrauterines Hormonfreisetzungssystem;</li> <li>• Beidseitige Eileiterligatur;</li> <li>• Vasektomierter Partner (die Vasektomie des Partners ist eine hochwirksame Verhütungsmethode unter der Voraussetzung, dass der Partner der einzige Sexualkontakt der WOCBP-Studienteilnehmerin ist und dass der vasektomierte Partner eine ärztliche Bestätigung des chirurgischen Erfolgs erhalten hat);</li> <li>• Sexuelle Abstinenz (sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn während des gesamten Studienzeitraums auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichtet wird); es handelt sich um echte Abstinenz, wenn dies der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten entspricht; periodische Abstinenz (Kalender, symptothermale Methode, Follikelsprung-Methode), Unterbrechen des Geschlechtsverkehrs vor der Ejakulation (Coitus interruptus), Spermizide und die Laktationsamenorrhö-Methode sind keine akzeptierten Verhütungsmethoden;</li> </ul> <p>*Postmenopausale Frauen müssen seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um nicht als Frauen im gebärfähigen Alter zu gelten; der postmenopausale Status wird durch Messung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bestätigt; Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung sind nicht erforderlich bei Frauen mit dokumentierter Hysterektomie und/oder Oophorektomie.</p> <p>24. Sexuell aktive Männer, die nicht bereit sind, während der Dauer der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine der folgenden Formen der medizinisch akzeptablen Verhütung anzuwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasektomie mit ärztlicher Bestätigung des chirurgischen Erfolgs;</li> <li>• Konsequente Verwendung eines Kondoms;</li> </ul> <p>Samenspenden sind während der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verboten.</p> <p>25. Unterbringung in einer Einrichtung auf der Grundlage einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung;</p> <p>26. Abhängigkeit vom Sponsor, Prüfarzt oder dem Studienzentrum.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>Die Studie ELIPSE-HoFH wurde an insgesamt 30 Zentren in Europa, Asien, Nordamerika, Afrika und Australien durchgeführt. Es wurden 75 Patienten gescreent und 65 Patienten randomisiert. 22 Patienten wurden an Standorten in der Europäischen Union (EU) behandelt: Österreich (2 Patienten), Frankreich (5 Patienten), Griechenland (4 Patienten), Italien (7 Patienten) und die Niederlande (4 Patienten). 10 Patienten wurden in Japan behandelt. Die restlichen Patienten waren folgendermaßen verteilt: Australien (4 Patienten), Kanada (3 Patienten), Südafrika (8 Patienten), Ukraine (8 Patienten) und Vereinigte Staaten von Amerika (10 Patienten).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Prüfintervention:</b></p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums werden die ausgewählten Patienten folgendermaßen behandelt:</p> <p>Evinacumab, 15 mg/kg, IV, alle vier Wochen</p> <p>Die erste Dosis des Studienmedikaments wird in Woche 1 (Tag 1) und die letzte Dosis des Studienmedikaments wird in Woche 20 (Tag 141) verabreicht. Die Infusion sollte innerhalb eines Zeitfensters von <math>\pm 7</math> Tagen stattfinden.</p> <p>Während des Open-Label Behandlungszeitraums werden alle Patienten folgendermaßen behandelt:</p> <p>Evinacumab, 15 mg/kg, IV, alle vier Wochen</p> <p>Die erste Dosis des Studienmedikaments wird in Woche 24 (Tag 169) und die letzte Dosis des Studienmedikaments wird in Woche 20 (Tag 309) verabreicht. Die Infusion sollte innerhalb eines Zeitfensters von <math>\pm 7</math> Tagen stattfinden.</p> <p><b>Vergleichsintervention:</b></p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums werden die ausgewählten Patienten folgendermaßen behandelt:</p> <p>Placebo, IV, alle vier Wochen</p> <p>Die erste Dosis des Studienmedikaments wird in Woche 1 (Tag 1) und die letzte Dosis des Studienmedikaments wird in Woche 20 (Tag 141) verabreicht. Die Infusion sollte innerhalb eines Zeitfensters von <math>\pm 7</math> Tagen stattfinden.</p> <p><b>Begleittherapie:</b></p> <p>Alle Patienten sind auf maximal tolerierte lipidsenkende Therapie eingestellt, es sei denn der Patient hat eine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, geringem oder keinem Ansprechen auf die Therapie oder es gab andere dokumentierte Gründe.</p> <p>Patienten, die eine lipidmodifizierende Begleittherapie erhalten oder sich regelmäßig einer Lipoprotein-Apherese unterziehen, sollen während der Dauer der Studie ein stabiles Behandlungsschema beibehalten (soweit anwendbar).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Veränderung des LDL-C-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Apo-B-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline;</li> <li>• Veränderung des Nicht-HDL-C-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline;</li> <li>• Veränderung des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Triglycerid-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline;</li> <li>• Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline;</li> <li>• Veränderung des Apo-CIII-Plasmaspiegels gemessen als prozentuale Veränderung relativ zur Baseline;</li> <li>• Anteil der Patienten mit <math>\geq 30</math> % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline;</li> <li>• Anteil der Patienten mit <math>\geq 50</math> % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline;</li> <li>• Veränderung des Anteils an Patienten mit einem LDL C-Wert <math>&lt; 70</math> mg/dl an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline;</li> <li>• Veränderung des Anteils an Patienten mit einem LDL C-Wert <math>&lt; 100</math> mg/dl an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline;</li> <li>• Anteil der Patienten an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen;</li> <li>• Anteil der Patienten an der gesamten Studienpopulation relativ zur Baseline, welche die US-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE);</li> <li>• Gesamtzahl der Patienten mit UE;</li> <li>• Gesamtrate der schwerwiegenden UE;</li> <li>• Gesamtzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE;</li> <li>• Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE;</li> <li>• Gesamtzahl der Patienten, die die Studie aufgrund von UE abbrachen;</li> <li>• Gesamtrate der UE nach Schweregrad;</li> <li>• Gesamtzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad;</li> <li>• Gesamtzahl der UE, die zum Tod führten;</li> <li>• Gesamtzahl der Patienten mit UE in Zusammenhang mit dem Studienmedikament;</li> <li>• Gesamtrate der UE, die bei mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten;</li> <li>• Gesamtrate der UE, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten;</li> <li>• Schwere UE, die bei mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten;</li> <li>• Schwerwiegende UE, die bei mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten;</li> <li>• Alle UE von besonderem Interesse (Gesamtzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad und Schwerwiegendheit):</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anaphylaktische Reaktionen,  Allgemeine allergische Reaktionen,  Infusionsreaktionen,  Lebererkrankungen,  Schwangerschaft,  Symptomatische Überdosis mit dem Studienmedikament,  Neurokognitive Ereignisse,  Neuronale Ereignisse,  Neu auftretender Diabetes,  Diabetische Komplikationen,  Pankreatitis,  Katarakt,  Erkrankungen des Immunsystems,  Muskelreaktionen / Anstieg der Creatin-Phosphokinase.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die primäre Wirksamkeitshypothese während der DBTP hat eine Gesamtstichprobengröße von 57 Patienten (38 Patienten, die Evinacumab erhalten und 19 Patienten, die Placebo erhalten) eine Aussagekraft von 90 %, um einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der mittleren prozentualen Veränderung des LDL C-Wertes von 38 % festzustellen, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und der Annahme einer gängigen Standardabweichung (STD) von 35 %.</p> <p>Diese Stichprobengröße wurde angepasst für eine Rate von nicht auswertbaren Patienten von 5 % für den primären Wirksamkeitseffekt und einer Abbruchquote von 15 %.</p> <p>Um Erfahrungen mit Evinacumab in der japanischen Patientenpopulation zu sammeln, plant die Studie bis zu 9 Patienten aus Japan zu rekrutieren. Aufgrund der seltenen Patientenpopulation, die untersucht werden soll, wird der Stichprobenumfang von 9 Patienten (15 % des geplanten Studienumfangs) aus praktischen Gründen festgelegt, zu denen die Durchführbarkeit der Identifizierung und Aufnahme dieser Patienten in die Studie gehören. Auf der Grundlage der "Basic Principles on Global Clinical Trials", Methode 1 (Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales, 2007) ist ein Stichprobenumfang von 12 Patienten (21 %) erforderlich, um eine Wahrscheinlichkeit von 80 % zu erreichen, dass der Effekt in Japan mindestens die Hälfte des globalen Effekts erreicht. Mit einem Stichprobenumfang von 9 Patienten wird eine Wahrscheinlichkeit von 77 % erreicht.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	<p><b>Zwischenanalysen:</b>  Zwischenanalysen waren nicht vorgesehen.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein Patient hat das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten, ohne Konsequenzen befürchten zu müssen.</p> <p>Der Prüfarzt und / oder der Sponsor haben das Recht, einen Patienten aus der Studie auszuschließen, wenn es nicht mehr im Interesse des Patienten ist, an der Studie teilzunehmen, oder wenn die Fortsetzung der Studie mit dem Patienten das wissenschaftliche Ergebnis der Studie gefährdet (z. B. wenn ein Patient die Studienverfahren nicht einhalten kann oder möchte).</p> <p>Bei einer übermäßigen Zahl von Abbrüchen könnten die Ergebnisse der Studie nicht mehr interpretiert werden, daher sollte ein unnötiges Ausscheiden von Patienten vermieden werden.</p> <p>Ein dauerhaftes Absetzen des Studienmedikaments erfolgt aus folgenden Gründen (ist jedoch nicht beschränkt auf diese):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen einer Schwangerschaft;</li> <li>• Akute systemische Infusionsreaktionen mit unerwünschten Ereignissen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Anaphylaxie, Larynx- / Pharynxödem, schwerer Bronchospasmus, Brustschmerzen, Krampfanfälle oder schwere Hypotonie;</li> <li>• Der Patient benötigt während der DBTP ein unzulässiges Begleitmedikament. Der Prüfarzt sollte sich in diesem Fall mit dem Studienmonitor in Verbindung setzen. Auf der Grundlage des Gesprächs kann die Verabreichung des Studienmedikaments fortgesetzt oder vorübergehend oder dauerhaft eingestellt werden;</li> <li>• Der Patient zieht seine Einwilligung zurück.</li> </ul> <p>Der Prüfarzt kann die Verabreichung des Studienmedikaments jederzeit auch ohne Rücksprache mit dem Studienmonitor dauerhaft einstellen, wenn die Dringlichkeit der Situation ein sofortiges Handeln erfordert und wenn dies im besten Interesse des Patienten liegt. Der Studienmonitor sollte jedoch in jedem Fall eines dauerhaften Absetzens des Studienmedikaments so schnell wie möglich kontaktiert werden.</p> <p>Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, werden gebeten, die Studienuntersuchungen dennoch zu absolvieren. Dies sollte innerhalb von 5 Tagen nach Behandlungsabbruch erfolgen. Die Patienten sollten bis mindestens 24 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments beobachtet werden, oder bis die Genesung / Stabilisierung nach einem unerwünschten Ereignis erfolgt (was länger dauert). Ein abschließender Besuch am Ende der Studie inklusive aller geplanten Untersuchungen (Nachbeobachtung) sollte 24 Wochen nach Absetzen des Studienmedikaments stattfinden.</p> <p>Bei den Untersuchungen werden Frauen im gebärfähigen Alter jeweils 5 Schwangerschaftstests ausgehändigt, die 4 Wochen nach dem Behandlungsabbruch und danach alle 4 Wochen angewendet werden sollen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten außerdem während der Besuche daran erinnert werden, eine hochwirksame Verhütungsmethode bis mindestens 24 Wochen nach Absetzen des Studienmedikaments beizubehalten. Das Ergebnis der Schwangerschaftstests sowie die</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einhaltung der Verhütungsvorschriften werden im Rahmen einer telefonischen Nachsorge abgefragt.</p> <p>Der Prüfarzt sollte sich nach besten Kräften bemühen, jeden Patienten zu kontaktieren, der nicht zum Studienzentrum zurückkehrt, und seinen Gesundheitszustand festzustellen. Diese Kontaktversuche werden dokumentiert.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung aller Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, erfolgte zentral über ein <i>Interactive Web Response</i> -System unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren (siehe Item 8b), das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuordnet sowie die Behandlungsgruppe zuweist.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Für die Studie wurden 65 Patienten randomisiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsgruppen. 43 Patienten wurden in die Evinacumab-Gruppe randomisiert und 22 Patienten wurden in die Placebo-Gruppe randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten wurde stratifiziert nach Apherese-Behandlungsstatus (Ja, Nein) und geografischer Region (Japan, Rest der Welt).</p> <p>Die Stratifizierung nach dem Apherese-Behandlungsstatus wurde vorgenommen, um das Potenzial für eine erhöhte Variabilität der Lipide, die durch die Apherese entstehen könnte, zu verringern.</p> <p>Die Stratifizierung nach Region wurde vorgenommen, um eine angemessene Ausgewogenheit der Behandlungszuweisung für eingeschlossene japanische Patienten zu gewährleisten.</p>
<b>9</b>	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	<p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren (siehe Item 8b) randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde ein <i>Interactive Web Response</i>-System verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuordnet, sowie die Behandlungsgruppe zuweist. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.</p> <p>Die Gruppenzuteilung wurde dem festgelegten Studienpharmazeuten / Beauftragten mitgeteilt. Der Randomisierungsplan war den Patienten, den Prüfarzten und dem Studienpersonal, das in den Studienzentren tätig ist, nicht zugänglich.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	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?	Die Randomisierung aller Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, erfolgte zentral über ein <i>Interactive Web Response</i> -System unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren (siehe Item 8b), das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuordnet sowie die Behandlungsgruppe zuweist.
<b>11</b>	<b>Verblindung</b>	
<b>11a</b>	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?	<p>Die Studie war doppelblind. Der Randomisierungsplan war den Patienten, den Prüfarzten und dem Studienpersonal, das in den Studienzentren tätig war, nicht zugänglich. Der Studienleiter, Studienmonitor und medizinische Monitor von Regeneron und jeder andere Regeneron-Mitarbeiter oder Mitarbeiter von etwaigen Auftragsforschungsinstituten, die in regelmäßigem Kontakt zu den Studienzentren standen, blieben bezüglich des Randomisierungsplans verblindet.</p> <p>Durch die Verwendung eines <i>Interactive Web Response</i>-Systems für die Zuordnung der individuellen Behandlungscodes sowie die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde sichergestellt, dass eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war.</p> <p>Die Lipid-Resultate der nach der Randomisierung entnommenen Blutproben wurden nicht an die Studienzentren kommuniziert. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach Abschluss der DBTP und der <i>First Step Analysis</i> Zugang zu den Laborergebnissen.</p> <p>Die Behandlungszuweisung durfte zu keinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie an das Personal des Studienzentrums weitergegeben werden, mit Ausnahme des Studienpharmazeuten (falls zutreffend), außer bei Auftreten eines echten Notfalls. Falls es keinen Studienpharmazeuten gab, war die Person im Prüfzentrum, die diese Aufgabe wahrnahm, der einzige unverblindete Mitarbeiter des Studienzentrums.</p> <p>Das Studienpersonal erhielt Anweisungen, wie die Verblindung bzw. die Behandlungszuweisung eines einzelnen Patienten im Falle eines medizinischen Notfalls oder anderen entscheidenden medizinischen Vorkommnissen (z. B. Schwangerschaft) aufgehoben werden konnte.</p> <p>Für die Aufhebung der Verblindung galt folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur der Prüfarzt trifft die Entscheidung über die Entblindung der Behandlungszuweisung;</li> <li>• Nur der betroffene Patient wird entblindet;</li> <li>• Der festgelegte Studienpharmazeut / Beauftragte des Studienzentrums teilt dem Prüfarzt die Behandlungszuweisung mit. Wenn es keinen festgelegten Studienpharmazeuten / Beauftragten gibt, entblindet der Prüfarzt des Studienzentrums den Patienten;</li> <li>• Wann immer dies möglich ist, benachrichtigt der Prüfarzt Regeneron und / oder den Beauftragten, bevor der Patient entblindet wird.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Beenden der DBTP in Woche 24 wurde die Studie zu einer Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Obwohl bei der Vorbereitung von Infusionsbeuteln zunächst ein leichter Farbunterschied zwischen dem Arzneimittel und dem Placebo besteht, ist der Farbunterschied nicht mehr erkennbar, sobald das Präparat dem Infusionsbeutel hinzugefügt wird.
12	<b>Statistische Methoden</b>	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</b></p> <p>Die doppelblinde primäre Wirksamkeitsanalyse bezieht sich auf den Vergleich zwischen der Evinacumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe nach 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline in der ITT-Population. Die prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes wird mithilfe eines <i>mixed-effect model with repeated measures</i> (MMRM) analysiert. Alle verfügbaren Post-Baseline-Daten werden verwendet, die innerhalb des Analysefensters von Woche 2 bis Woche 24 generiert werden. Fehlende Daten werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Das Modell berücksichtigt die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe (Placebo versus Evinacumab), die Stratifizierung der Randomisierung (siehe Item 8b), die Messzeitpunkte (Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24), Interaktionseffekte zwischen Stratifizierung und Messzeitpunkt und zwischen Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariablen des berechneten LDL-C-Werts zur Baseline und die Interaktionseffekte von Baseline-Werten und Zeitpunkten. Die statistische Prüfung der primären Wirksamkeitsanalyse wird anhand eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05 beurteilt. Modellannahmen für die Normalverteilung und den Varianzvergleich zwischen den Behandlungsgruppen werden vor der Analyse geprüft.</p> <p>Dieses Modell wird angewendet durch <i>Statistical Analysis System (SAS) Mixed Procedure</i> mit einer strukturlosen Korrelationsmatrix zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Patienten. Die Parameter werden mithilfe der eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Methode mit dem Newton-Raphson-Algorithmus geschätzt. Die Anzahl der Freiheitsgrade wird mithilfe der Satterthwaite-Approximation geschätzt. Dieses Modell liefert durch Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate für beide Behandlungsgruppen in Woche 24 Baseline-bereinigte Mittelwertschätzungen und ihre entsprechenden Standardabweichungen (STD).</p> <p>Die Robustheit der statistischen Methoden der primären Wirksamkeitsanalyse wird durch Sensitivitätsanalysen bewertet. Dazu gehören eine behandlungsbegleitende Analyse der prozentualen Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline bis Woche 24 (d. h. eine mITT-Patientenpopulation, für die berechnete LDL-C-Werte verwendet werden, die während der Behandlung erhoben wurden (behandlungsbegleitender Schätzwert)). Für fehlende Daten wird ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) verwendet, um die potenzielle Verletzung der Annahme, dass Daten nach dem Zufallsprinzip fehlen, zu</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bewerten (<i>missing at random</i> (MAR) assumption). Für <i>das Predictive Mean Matching</i> (PMM) berücksichtigt das Imputationsmodell die unterschiedlichen Muster fehlender Werte auf der Grundlage des berechneten LDL-C-Wertes, der bei den randomisierten Patienten in Anwesenheit oder Abwesenheit des Prüfmedikaments gemessen wurde.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</b></p> <p>Für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die im Rahmen der DBTP erhoben wurden, werden deskriptive Zusammenfassungen und Analysen in der ITT-Population durchgeführt, wobei Werte verwendet werden, die unabhängig von der Einhaltung der Studienbehandlung und den nachfolgenden Therapien erhalten werden (ITT-Schätzwert).</p> <p>Für die deskriptiven Zusammenfassungen werden die prozentualen Veränderungen und gegebenenfalls die absoluten Veränderungen zur Baseline bei den berechneten Werten für LDL-C, Gesamtcholesterin, TG, Nicht-HDL-C, Apo-B, Lp(a) und Apo-CIII zu jedem Zeitpunkt angegeben. Alle geplanten und ungeplanten Messungen werden den im statistischen Analyse-Plan (SAP) definierten Analysefenstern zugeordnet, um eine Beurteilung für diese Zeitpunkte zu ermöglichen. Alle nicht vom Zentrallabor bereitgestellten Laborwerte werden ausgeschlossen. Für TG werden Messungen an nicht nüchternen Patienten ausgeschlossen. Das zeitliche Profil jedes Parameters wird nach Behandlungsgruppe mit den entsprechenden STD geplottet.</p> <p>Kontinuierliche Messwerte, für welche eine Normalverteilung zu erwarten ist (Beispiel: prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes), werden mit demselben MMRM-Modell analysiert wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt.</p> <p>Kontinuierliche Messungen, die voraussichtlich keine Normalverteilung aufweisen (Beispiel: TG) werden mithilfe eines robusten Regressionsmodells (ROBUSTREG SAS-Prozedur mit M-Schätzer) mit der Behandlungsgruppe und Stratifizierung als Haupteffekt und dem/den entsprechenden Baseline-Wert(en) als Kovariate analysiert. Fehlende Werte werden mithilfe eines multiplen Imputationsansatzes behandelt. Die Variablen im Modell der multiplen Imputation umfassen mindestens dieselben Variablen, die auch im robusten Regressionsmodell verwendet werden. Die kombinierten Mittelwerte der Behandlungsgruppen werden inklusive der jeweiligen STD angegeben. Der kombinierte Mittelwertunterschied zwischen den Behandlungsgruppen inklusive der STD, dem 95 %-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben.</p> <p>Binäre Messungen (Beispiel: Anteil der Patienten mit einem LDL C-Wert &lt; 100 mg/d) werden mittels stratifizierter logistischer Regression mit der Behandlungsgruppe und Stratifizierung als Haupteffekt und dem/den entsprechenden Baseline-Wert(en) als Kovariate analysiert. Fehlende Werte werden mithilfe eines multiplen Imputationsansatzes behandelt. Die Variablen im Modell der multiplen Imputation umfassen mindestens dieselben Variablen, die auch im logistischen Regressionsmodell verwendet werden. Die Behandlungseffekte werden verglichen und der kombinierte Odds-Ratio-Wert zwischen den Behandlungsgruppen wird</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>inklusive dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben.</p> <p>In dem datenabhängigen Fall, dass die logistische Regressionsmethode nicht anwendbar ist, wird der <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Ansatz für den Umgang mit fehlenden Werten verwendet und eine exakte konditionale logistische Regression wird zum Vergleich der Behandlungseffekte durchgeführt. Für die LOCF-Imputationsmethode wird der letzte Wert, der vor dem 24-Wochen-Zeitfenster gemessen wurde, verwendet, um den fehlenden Wert der Woche 24 zu imputieren.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Homogenität des Evinacumab-Behandlungseffekts für den primären Wirksamkeitsendpunkt in verschiedenen Patientengruppen zu beurteilen, wurden die Patienten in Subgruppen zusammengefasst, die auf den folgenden Untergruppenkategorisierungen (inklusive der Stratifizierungsfaktoren) basieren:</p> <p><b>Stratifizierungsfaktoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-Apherese (Ja, Nein);</li> <li>• Region (Japan, Rest der Welt).</li> </ul> <p><b>Subgruppen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre);</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich);</li> <li>• Ethnischer Hintergrund (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner, Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner);</li> <li>• Ethnizität (hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino);</li> <li>• LDL-C-Wert zur Baseline (&lt; 130 mg/dl, ≥ 130 mg/dl);</li> <li>• HoFH-Genotyp (homozygot, compound heterozygot, heterozygote);</li> <li>• Negative/Negative-Mutation auf beiden LDL-R-Allelen (Ja, Nein);</li> <li>• Negative/Negative-Mutation auf beiden LDL-R- oder LDLRAP1-Allelen (Ja, Nein);</li> <li>• Negative/Negative-Mutation auf beiden LDL-R-Allelen (Ja, Nein);</li> <li>• Null/Null-Mutation auf beiden LDL-R- oder LDLRAP1-Allelen (Ja, Nein).</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe im Anschluss an diese Tabelle (Abbildung 4-3).
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>Double-Blind Treatment Period:</p> <p><b>Evinacumab-Gruppe:</b></p> <p>a) 43</p> <p>b) 43</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) 43  <b>Placebo-Gruppe:</b> a) 22 b) 22 c) 21  Open-Label Treatment Period: In der OLTP erhalten alle Patienten Evinacumab (15 mg/kg, IV).  <b>DB-Evinacumab-Gruppe:</b> d) 44 e) 43 f) 43  <b>DB-Placebo-Gruppe:</b> d) 20 e) 19 f) 19
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Double Blind Treatment Period: Ein Patient aus der Placebo-Gruppe zog seine Einwilligung zurück, nachdem er eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte, und brach die Studie vorzeitig ab. Bei diesem Patienten wurde die Studie als nicht abgeschlossen betrachtet, da der Abschluss der Studie als eine Behandlung mit dem Studienmedikament von $\geq 20$ Wochen und durchgeführtem Besuch in Woche 24 definiert war.  Open Label Treatment Period: Eine Patientin aus der DB-Evinacumab-Gruppe brach die Behandlung aufgrund einer Schwangerschaft nach einer Dosis des Studienmedikaments in der OLTP ab. Ein weiterer Patient aus der DB-Placebo-Gruppe wurde aufgrund von Nichteinhaltung des Studienprotokolls von der Studie ausgeschlossen.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 18. Januar 2018 Letzter Patient abgeschlossen: 10. Juni 2019  An die 2-wöchige Screening-Phase und die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase der Studie schloss sich nahtlos die 24-wöchige Open-Label-Behandlungsphase der Studie an. Nach der letzten Dosis des Studienmedikaments in Woche 44 folgte die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase für Patienten, die nicht an einer optionalen separaten Open-label-Langzeitstudie (R1500-CL-1719) teilnehmen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wollten oder konnten. Die Probanden wurden aus der Studie entlassen, wenn alle Kontrolluntersuchungen in Woche 68 abgeschlossen waren.</p> <p>Das Datum des Datenschnitts war der 29. Juli 2019.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß beim letzten Studienbesuch des letzten Patienten beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

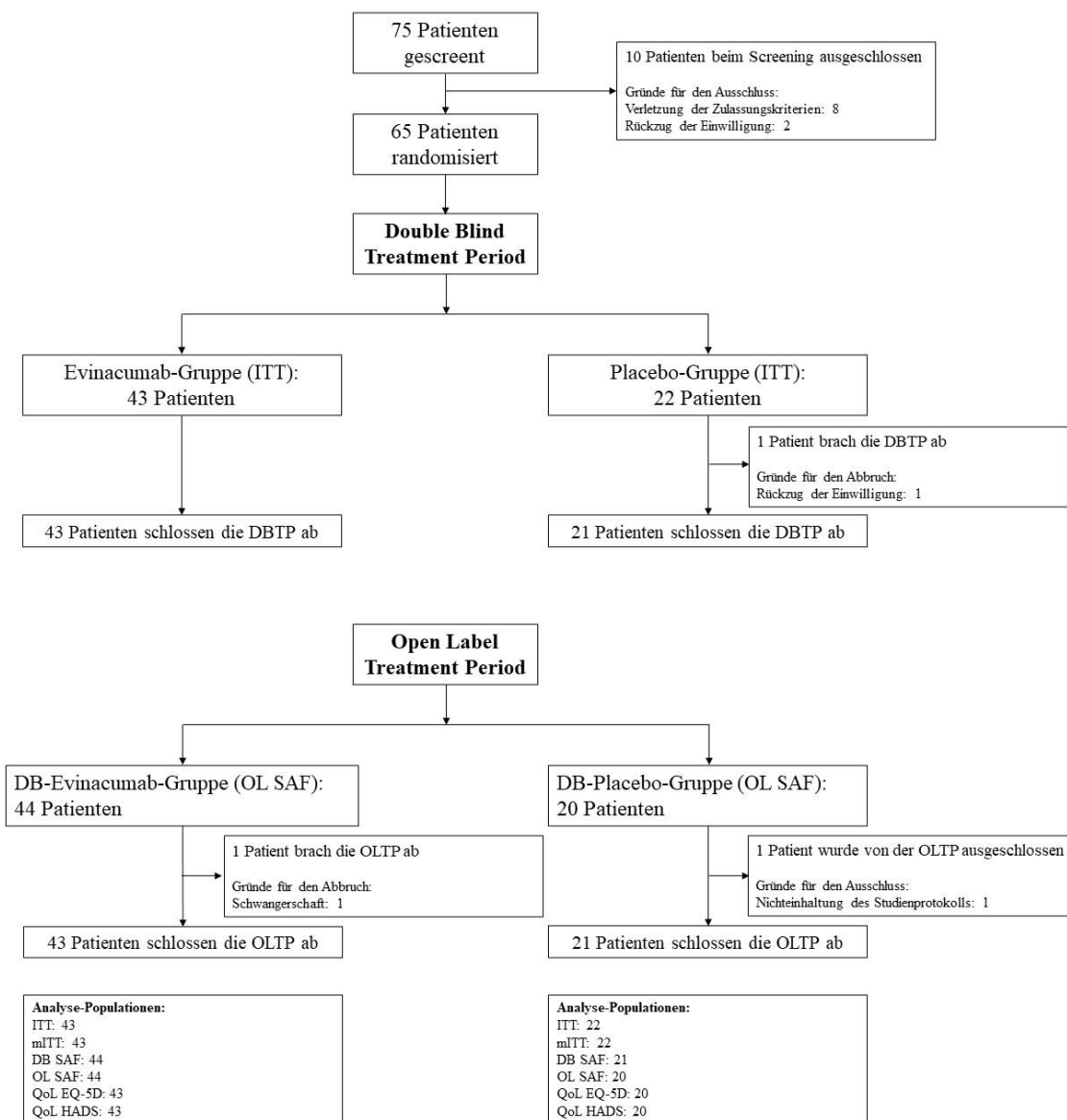


Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie ELIPSE-HoFH



**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 4-207 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELIPSE-HoFH

**Studie: ELIPSE-HoFH****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht R1500-CL-1629 (ELIPSE-HoFH) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia	A
Studienprotokoll R1500-CL-1629 (ELIPSE-HoFH) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia	B
Statistischer Analyseplan (SAP) R1500-CL-1629 (ELIPSE-HoFH) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in 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

---

Bei der Studie ELIPSE-HoFH handelt es sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte und doppelblinde Phase-3-Studie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

A, B

---

Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Evinacumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Lipoprotein-Apherese und Region. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde

mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Evincumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

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

Es wurde das Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Evincumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch die Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---



---

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

**Patient:**

ja       unklar       nein

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

Die Studie war doppelblind. Der Randomisierungsplan war den Patienten nicht zugänglich. Durch die Verwendung eines Interactive Web Response-Systems für die Zuordnung der individuellen Behandlungs-codes sowie die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde sichergestellt, dass eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Studie war doppelblind, entsprechend waren der Patient und die behandelnden Personen verblindet. Der Randomisierungsplan war den Prüfern und dem Studienpersonal, das in den Studienzentren tätig war, nicht zugänglich. Der Studienleiter, Studienmonitor und medizinische Monitor von Regeneron und jeder andere Regeneron-Mitarbeiter oder Mitarbeiter von etwaigen Auftragsforschungsinstituten, die in regelmäßigem Kontakt zu den Studienzentren standen, blieben bezüglich des Randomisierungsplans verblindet.

Durch die Verwendung eines Interactive Web Response-Systems für die Zuordnung der individuellen Behandlungs-codes sowie die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde sichergestellt, dass eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

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

A, B

---

Es wurden alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet. Daher besteht eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

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

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Bei der Studie ELIPSE-HoFH handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde klinische Studie der Phase 3. Es kann deshalb auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Evinacumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Lipoprotein-Apherese und Region. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Evinacumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch die Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar. Die Studienteilnehmer, die leitenden Prüfer und das Personal des Studienzentrums sowie der Sponsor blieben während der gesamten DBTP (bis zu Woche 24) verblindet. Erhobene Endpunktdaten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

Nach Ende der DBTP zu Woche 24 folgte die einarmige 24-wöchige OLTP. Da für diesen Studienabschnitt alle behandelten Patienten unverblindet Evinacumab erhielten, ist für diesen Studienabschnitt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen.

## 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

Die Endpunkterheber waren verblindet.

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes LDL-C-Reduktion wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Endpunkt: Veränderung weiterer Blutlipide****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Veränderung weiterer Blutlipide wurde während der DBTP mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung der Blutlipid-Werte als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert und berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

### Endpunkt: Veränderung der Apolipoproteine

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Veränderung der Apolipoproteine wurde während der DBTP mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung der Apolipoprotein-Werte als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

**Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes wurde während der Studie mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes, auf welchem der Endpunkt beruht, als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

**Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes wurde während der Studie mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes, auf welchem der Endpunkt beruht, als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes wurde während der Studie mittels Verblindung ausgeschlossen. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes, auf welchem der Endpunkt beruht, als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

**Endpunkt: Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Da der HADS-Fragebogen selbständig durch die Studienteilnehmer ausgefüllt wurde, ist auch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

A, B

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der ITT-Population analysiert 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 ELIPSE-HoFH (DBTP) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. 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 der ITT-Population in den Analysen berücksichtigt wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial während der DBTP für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei der Erhebung des Endpunktes während der OLTP ist jedoch auf Grund des fehlenden Kontrollarms von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R1500-CL-1719

**Studie: R1500-CL-1719**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia	A
Studienprotokoll An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia	B
Statistischer Analyseplan (SAP) An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in 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-1719 handelt es sich um eine offene Phase 3-Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab.

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, wurden in der offenen Phase-3-Studie R1500-CL-1719 zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab 12 Jahren alle Patienten während der Behandlungsphase zeitlich parallel entweder in der NE-Gruppe oder in der CE-Gruppe mit Evinacumab 15 mg/kg, alle 4 Wochen behandelt.

---

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 sind die beiden Studiengruppen (NE-Gruppe und CE-Gruppe) miteinander vergleichbar.

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

B

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine offene Phase 3-Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab. Die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

B

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine offene Phase 3-Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab. 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-1719 handelt es sich um eine offene Phase 3-Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab. Alle Patienten wurden mit Evinacumab behandelt, sodass aufgrund des fehlenden Kontrollarms auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: LDL-C-Reduktion**

**5. 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 jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten.

---

**6. 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 SAF analysiert und berichtet wurden.

---

**7. 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.

---

#### 8. 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-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF analysiert und berichtet wurden. Aufgrund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

#### Endpunkt: Veränderung weiter Blutlipide

##### 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 der Blutlipide anhand des Non-HDL-C-Wertes, Gesamtcholesterin-Wertes und TG-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes 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 SAF analysiert 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-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung der Blutlipide anhand des Non-HDL-C-Wertes, Gesamtcholesterin-Wertes und TG-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist 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 des Apo-B-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes 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 SAF analysiert 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       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des Apo-B-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen****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 des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes 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 SAF analysiert 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       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Bei der Studie R1500-CL-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist 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       neinAngaben 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 jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes 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 SAF analysiert 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-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

**Endpunkt: Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) 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 jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes 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 Apherese-Subsets 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-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erfassung des LDL-C-Wertes als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist jedoch aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des Apherese-Subsets berichtet wurden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des fehlenden Kontrollarms ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

**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 SAF analysiert 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-1719 handelt es sich um eine Open-Label Langzeitstudie der Phase 3. 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 SAF 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:

---

---